JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 586

MIT 37 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

586. Band

(Mitteilungen aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München)

(Eingelaufen am 26. Dezember 1953)

Mittlere Ringe II

Sterische Hinderung der Mesomerie in 1,2-Benzo-cyclen-3-onen und verwandten Verbindungen

Von *Rolf Huisgen, Walter Rapp, Ivar Ugi, Helmut Walz* und *Eugen Mergenthaler*

(Mit 7 Figuren im Text)

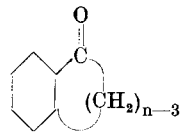
A) Einführung

Das Auftreten von Mesomerie in einem mittels mehrerer Grenzformeln beschreibbaren Molekül ist an die Voraussetzung einer zumindest annähernd *ebenen Lagerung* der in die Mesomerie einbezogenen Molekülteile geknüpft. Die auch als Konjugation bezeichnete Wechselwirkung ungesättigter Teilsysteme senkt das Energieniveau des Moleküls um den Betrag der Mesomerie-Energie. Dieser Beitrag zur Bindungsenergie nimmt entsprechend dem $\cos^2\alpha$ ab, wenn man die Teilstücke eines konjugierten Systems um den Winkel α gegeneinander verdreht. Dem Streben nach maximaler Bindungsenergie folgend, wird die Molekel stets den „vollkonjugierten", coplanaren Zustand bevorzugen, wenn nicht die Wirkungsradien sperriger Molekülteile oder andere mit dem räumlichen Bau zusammenhängende Momente die Einstellung des mesomeriefähigen Systems in eine gemeinsame Ebene verhindern. Über diese von

R. H. Birtles und C. G. Hampson[1]) erstmalig richtig diagnostizierte *sterische Hinderung der Mesomerie* liegt heute ein reiches experimentelles Material vor[2]).

Diese sterische Mesomeriehinderung stellt einen schwerwiegenden Eingriff in das Bindungssystem des Moleküls dar. Sie gibt sich dadurch zu erkennen, daß die für das konjugierte System charakteristischen physikalischen und chemischen Eigenschaften mit zunehmendem Heraustreten aus der gemeinsamen Bindungsebene successive verschwinden und sich denen nähern, die man *additiv* aus den Eigenschaften der *entkoppelten Teilsysteme* zusammensetzt.

Die in der Literatur in großer Zahl beschriebenen Fälle von sterischer Resonanzhinderung beziehen sich zumeist auf Benzolderivate, bei denen ein mesomeriefähiger Substituent (Nitro-, Dimethylamino-, Carbonyl-, Carboxyl-Gruppe usw.) durch raumbeanspruchende o-Substitution aus der Konjugation mit dem aromatischen Kern herausgedrängt wird. In den von uns untersuchten Fällen kommt die Mesomeriebehinderung dadurch zustande, daß ein Teilstück des konjugierten Systems gewissermaßen mit einem Hebelarm aus der Coplanarität herausgezogen wird. Das am 1,2-Benzo-



I

cycloocten-(1)-on-(3) (I, n = 8) beobachtete Phänomen[3]) kommt durch Einbau der mesomeriefähigen Gruppe in einen mittleren Ring[4]), der an einen aromatischen Kern angegliedert ist, zustande. Wie die in der I. Mitt.[3]) wiedergegebenen Kalotten-Modelle zeigen, ragt die Carbonyl-Gruppe des genannten Ketons um einen Winkel von 70—90° aus der Ebene des Benzolkerns heraus. Die Ursache dieser Konjugationshinderung, die aufs neue die Sonderstellung der mittleren Ringe beleuchtet, liegt in der *Pressung der Wirkungsradien der Methylengruppen* innerhalb der Polymethylenkette[5]), die

[1]) J. chem. Soc. [London] **1937**, 10.

[2]) Eine Zusammenstellung des Materials bis 1944 gibt G. W. Wheland, The Theory of Resonance, New York 1944.

[3]) R. Huisgen u. W. Rapp, Chem. Ber. **85**, 826 (1952).

[4]) Unter mittleren Ringen sei im folgenden das Übergangsgebiet zwischen gewöhnlichen und großen Ringen, also etwa solche mit 7—14 Gliedern, verstanden.

[5]) Daß nicht die Baeyer-Spannung für diesen Effekt verantwortlich ist, ergibt sich, wenn man das Kalotten-Modell ohne die Wasserstoffatome der Polymethylen-Kette betrachtet; ohne Schwierigkeit kann jetzt die Carbonyl-Gruppe in die Kernebene einschwingen.

schon 1930 M. Stoll und G. Stoll-Comte[6]) für zahlreiche Anomalien dieses Ringgrößengebiets verantwortlich machten. Den Wasserstoffatomen der Polymethylen-Kette in I, n = 8 bietet sich nur dann genügend Raum im Innern des Ringes, wenn man die Ketogruppe aus der Kernebene herausdreht. Beim Versuch, den Abweichungswinkel zu verkleinern, wird außerdem noch die Zahl der ungünstigen Konstellationen der CC-Einfachbindungen in der gesättigten Kette etwas erhöht. In dieser Häufung ungünstiger Konstellationen, der sog. Pitzer-Spannung[7]), fand V. Prelog[8]) den Schlüssel zum Verständnis vieler Eigenheiten der mittleren Ringe.

Die Störung der Konjugation durch Verdrehung wird nicht so stark sein, wie das Molekülmodell es voraussehen läßt. Die Einstellung des Verdrehungswinkels ist das Spiel zweier einander entgegengerichteter Kräfte: Die erwähnte Radienpressung im mittleren Ring sucht diesen Winkel zu vergrößern. Der eintretende Verlust an Mesomerie-Energie (ca. 4 kcal für das System Ketoncarbonyl-Benzolkern) führt zu einem Richtmoment, das die ungesättigte Gruppe in die Kernebene zurückzutreiben sucht.

B) Die Lichtabsorption der 1,2-Benzo-cyclenone-(3)

Die Lichtabsorption spricht auf Konjugationsschwächungen und -löschungen sehr empfindlich an. Sterische Mesomeriehinderung pflegt sich stets in einer *Abnahme der Extinktion* der für das konjugierte System charakteristischen Absorptionsbande zu äußern, meist verknüpft mit einer *Verschiebung der Bandenmaxima gegen kurze Wellen.* In den spektralen Anregungszuständen von π-Systemen dominieren nach R. S. Mulliken[9]) die polaren Grenzformeln. Ein Blick auf die Grenzformeln etwa des aromatischen Ketons lehrt, daß speziell diese Ionen-Strukturen unter der sterischen Mesomeriehinderung leiden. Da für die Intensität der Absorption die Polaritätsänderung beim Absorptionsvorgang maßgebend ist, verbindet sich mit dem „Gewichtsverlust" der ionischen Grenzformeln bei der Mesomeriehinderung zwangsläufig ein Absinken der Extinktion. Die genannte Änderung in der „Gewichtsverteilung" der Grenzformeln läßt eine Erhöhung der spektralen Anregungsenergie, damit eine hypsochrome Verschiebung der Banden

[6]) Helv. chim. Acta **13**, 1185 (1930). Die Wirkungsradien, mit denen diese Autoren seinerzeit arbeiteten, sind inzwischen als unzutreffend erkannt worden. Für viele „mittlere Ring"-Effekte zieht man heute eine andere Deutung vor[8]).

[7]) K. S. Pitzer, Science **101**, 672 (1945); J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer u. R. Spitzer, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2483 (1947); C. W. Beckett, K. S. Pitzer u. R. Spitzer, ib. 2488. Siehe auch J. C. McCoubrey u. A. R. Ubbelohde, Quart. Rev. (Chem. Soc. [London]) **5**, 364 (1951).

[8]) J. chem. Soc. [London] **1950**, 420.

[9]) J. chem. Physics **7**, 14, 20, 121, 339, 353, 364, 570 (1939).

des nahen UV als normale Begleiterscheinungen der Mesomeriehinderung voraussehen[9])[10]). Ein großes experimentelles Material[11]) zeigt, daß sich diese Konsequenz meist, aber durchaus nicht immer, realisiert findet, ohne daß man über die Ursache der Abweichungen Klarheit besitzt.

Fig. 1 zeigt die UV-Spektren der 1,2-Benzo-cyclenone-(3)[12]). Die für das konjugierte System Kern-Ketoncarbonyl charakteristische Bande liegt für Acetophenon bei 242 mμ und erscheint im α-Tetralon noch etwas bathochrom verschoben. Der Übergang zum 7- und 8-gliedrigen Ringketon ist jeweils mit einer auf Mesomeriehinderung hinweisenden Abnahme der Extinktion verbunden. Zu einer Verschiebung des Bandenmaximums kommt es hier kaum. Die Lit. bietet einige Fälle analoger spektraler Konsequenzen für das Herausdrehen einer Carbonylgruppe aus der Konjugation[13]). Das Spektrum des Benzo-cyclooctenons läßt keinen Zweifel daran, daß die Konjugation von Carbonyl und Kern hier nur *geschwächt*, nicht aber gelöscht ist.

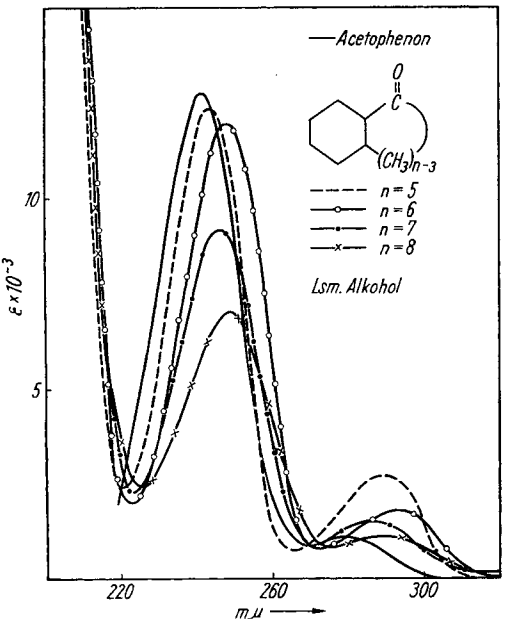


Fig. 1

[10]) H. B. Klevens u. J. R. Platt, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1714 (1949); L. N. Ferguson, Chem. Reviews **43**, 385 (1948).

[11]) W. H. Rodebush et. al., J. Amer. chem. Soc. **62**, 2906 (1940); **63**, 3018 (1941); **68**, 896 (1948); W. Theilacker u. W. Ozegowski, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 898 (1940); W. R. Remington, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1838 (1945); R. N. Jones, ib. **65**, 1815, 1818 (1943); **67**, 2127 (1945); L. G. S. Brooker, F. L. White, R. H. Sprague, S. G. Dent u. G. van Zandt, Chem. Reviews **41**, 325 (1947); J. S. P. Blumberger, Recueil trav. chim. Pays-Bas **63**, 127 (1944); R. T. Arnold et al., J. Amer. chem. Soc. **66**, 960 (1944); **68**, 2176 (1946); **70**, 2791, 3505 (1948); **72**, 2728 (1950); **74**, 368 (1952).

[12]) Die Spektren von **I**, n = 5—7, wurden schon von P. Ramart-Lucas u. J. Hoch, Bull. Soc. chim. France [5] **2**, 327 (1935) in Hexanlösung bis 230 mμ gemessen; die Übereinstimmung ist befriedigend.

[13]) E. A. Braude, E. R. H. Jones, H. P. Koch, R. W. Richardson, F. Sondheimer u. J. B. Toogood, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1890; M. T. O'Shaughnessy u. W. H. Rodebush, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2906 (1940).

C) Die 1,2-Benzo-cyclen-(1)-on-(3)-arylhydrazone

Im Gegensatz zu den Ketonen weisen die in der Abb. 3 der I. Mitt.[3]) wiedergegebenen UV-Spektren der 2,4-Dinitro-phenylhydrazone der Benzo-cyclenone auf eine weitgehende Entkoppelung im Falle des Benzo-cyclooctenon-Derivats hin. Das im α-Tetralon-hydrazon bei 388 mμ liegende Maximum wandert beim Übergang zum Achtring bis 367 mμ ins Kurzwellige; bei eben dieser Wellenlänge liegt auch die maximale Absorption des Cyclohexanon-2,4-dinitro-phenylhydrazons als Vergleichskörper[14]). Die Ursache für

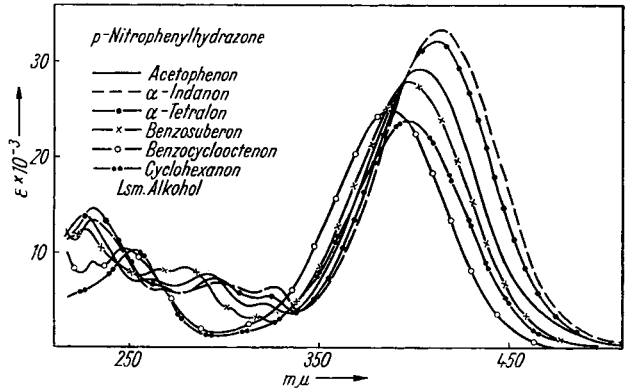


Fig. 2

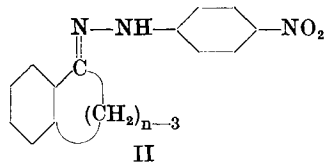
den im Vergleich mit den freien Ketonen stärkeren Mesomeriehinderungseffekt bei den Hydrazonen sehen wir in der *kleineren Koppelungs-Energie* der CN-Doppelbindung des Hydrazons gegen den Benzolkern. Das Spektrum der Hydrazongruppe erfährt bei der Konjugation mit einer Doppelbindung oder einem aromatischen Kern eine wesentlich geringere bathochrome Verschiebung als das der Ketogruppe[15]); wir sehen darin eine indirekte Bestätigung unserer Annahme.

Zur Ergänzung haben wir die Spektren der p-Nitro-phenylhydrazone der Benzo-cyclenone (II) herangezogen (Fig. 2). Der Gang des Maximums an der Grenze des Sichtbaren ist dem der Dinitro-phenylhydrazon-Spektren ähnlich; der Übergang vom Tetralon-Derivat zum 7- und 8-gliedrigen Homologen entspricht mit

[14]) Um Fehlschlüssen zu entgehen, haben wir uns davon überzeugt, daß die 2,4-Dinitro-phenylhydrazone der aliphatischen Ringketone mit 5—15 Gliedern alle bei 365—368 mμ (Lsm. Chloroform) das Absorptionsmaximum aufweisen.

[15]) E. A. Braude u. E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] **1945**, 498. Ein Befund von J. W. Cook, R. A. Raphael u. A. I. Scott, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4416, ist in diesem Zusammenhang von Interesse: Die Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazone von Cycloheptan-1,2-dion und Cyclohept-3-en-1,2-dion zeigen keine Koppelung zwischen den beiden Hydrazon-Gruppen.

Blauverschiebungen von 14 resp. 10 mμ dem Übergang in das Spektrum des *benzolkernfreien* Vergleichskörpers. II, n = 8 absorbiert



II

noch etwas kurzwelliger als das Cyclohexanon-hydrazon. Auch der völlig symbathe Verlauf der Hydrazon-Spektren des Benzo-cyclooctenons und des aliphat. Vergleichsketons im ferneren UV — das Benzosuberon-Derivat nimmt auch hier die erwartete Mittelstellung ein — vermag die Konjugationslöschung im mittleren Ring zu illustrieren. Dem *Rückgang der Farbe* der kristallisierten p-Nitrophenylhydrazone (Tab. 1) von Orange nach Citronengelb beim Eintritt in das mittlere Ringgebiet entspricht ein *Absinken der Schmelzpunkte.*

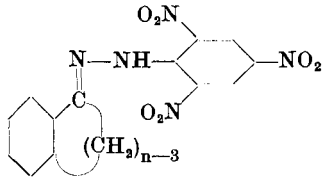
Tab. 1. Eigenschaften der p-Nitro-phenylhydrazone

Keton	Schmp.	Maximum I λ	Maximum I ε·10⁻³	Maximum II λ	Maximum II ε·10⁻³	Maximum III λ	Maximum III ε·10⁻³
Acetophenon	185°	402	29,4	319	4,4	290	7,7
α-Indanon	234—234,5°	416	33,4	326	6,5	295	7,0
α-Tetralon	228,5—229°	412	32,2	323	5,5	297	7,3
Benzo-suberon	207,5°	398	28,0	316	3,2	280	8,5
Benzo-cyclooctenon	112,5—114°	388	25,1			247	10,5
Cyclohexanon	143°	396	24,1			252	10,3
Aceton	147,5—148°	393	22,6			249	10,1

Hydrazone unsymmetrischer Carbonylverbindungen bieten die Möglichkeit einer *geometrischen Isomerie.* Wenn relativ selten *cis-trans*-isomere Arylhydrazone isoliert wurden[16]), so liegt das vornehmlich an den für die Hydrazone aliphatisch-aromatischer Ketone extremen Stabilitätsverhältnissen. Erst mit der Isolierung von Paaren geometrischer Isomerer in der Reihe der Benzo-cyclenon-2,4,6-trinitro-phenylhydrazone (III) erlangten wir die Gewißheit,

[16]) Furfurolreihe: H. Bredereck, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1833 (1932); mit E. Fritzsche, ib. **70**, 802 (1937). Pinakolin: H. Brunner u. E. H. Farmer, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1039. Acetaldehyd: W. M. D. Bryant, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2814 (1938). p-Chlor-benzophenon: W. Theilacker, Ber. dtsch. chem. Ges. **82**, 190 (1949). p-Nitro-benzophenon und Benzil: W. Theilacker, Priv. Mitteilung; Untersuchung isomerer 2,4-Dinitro-phenylhydrazone: L. I. Braddock, K. Y. Garlow, L. I. Grimm, A. F. Kirkpatrick, S. W. Pease, A. J. Pollard, E. F. Price, T. L. Reissmann, H. A. Rose u. M. L. Willard, Analytic. Chem. **25**, 301 (1953).

daß unsere Interpretation der Hydrazon-Spektren mit einer sterischen Mesomeriehinderung zutreffend ist und daß die Farbenskala



III

nicht durch zufällige unterschiedliche Stabilitäten von *cis*- resp. *trans*-Hydrazonen in den einzelnen Fällen vorgetäuscht wird. Beim Benzosuberon (I, n = 7) und Benzo-cyclooctenon (I, n = 8) konnten wir jeweils zwei 2,4,6-Trinitro-phenylhydrazone fassen, die verschiedene Farbe zeigen und eine Schmelzpunktsdepression geben (Tab. 2). In beiden Fällen ist die gelbe Form labil; im siedenden Lsm. findet Umwandlung in das rote Isomere statt, wobei Chlorwasserstoff die Stereoisomerisierung beschleunigt. Die in Fig. 3

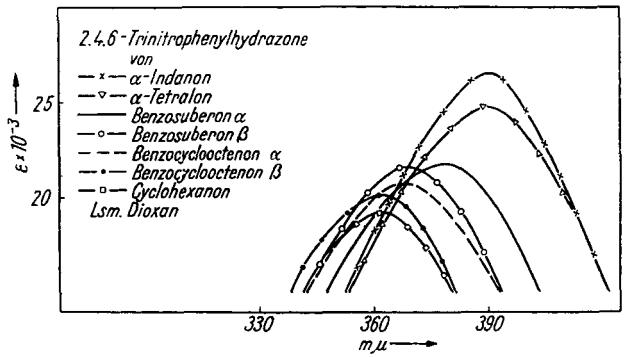


Fig. 3

Tab. 2. Eigenschaften der 2,4,6-Trinitro-phenylhydrazone

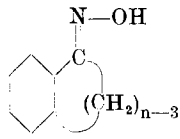
Keton	Schmp.	Kristallfarbe	λ_{max}	$\varepsilon \cdot 10^{-3}$
Acetophenon	251—251,5°	zinnoberrot	384	23,1
α-Indanon	261—261,5°	bordeauxrot	390,5	26,6
α-Tetralon	247,5—248°	granatrot	390,5	24,8
Benzo-suberon α	199—200°	zinnober	379	21,8
» » β	155—156°	orangegelb	368	21,6
Benzo-cyclooctenon α	177,5—178°	ziegelrot	368	20,8
» » β	168—169°	gelb	363	20,1
Cyclohexanon	136,5—137°	orangegelb	362	19,7

wiedergegebenen Bandenmaxima zeigen, daß die geometrische Isomerie in bezug auf die CN-Doppelbindung eine Feinabstufung im Absorptionsspektrum zur Folge hat: *Die Paare von cis-trans-Isomeren stehen jeweils geschlossen an den von der sterischen Mesomeriehinderung zudiktierten Plätzen.* Das Parallelgehen von Schmelzpunkt und Farbtiefe wird auch hier beobachtet.

Bezeichnenderweise wird die geometrische Isomerie der Hydrazone nur dort realisiert, wo die Koppelung zwischen Kern und Hydrazongruppe bereits stark geschwächt ist[17]).

D) Die Oxime der 1,2-Benzo-cyclenone und ihre UV-Absorption

Im Gegensatz zum Arylhydrazon-System mit seiner starken Eigenabsorption ist die Oximgruppe ein sehr schwacher Chromophor. In den UV-Spektren der Oxime sollte sich die sterische Mesomeriehinderung daher noch prägnanter auswirken.



IV

Während die Benzo-cyclenone mit 5-7-gliedrigem Ring glatt einheitliche Oxime (IV) liefern, die aus Analogiegründen als *anti*-Oxime anzusprechen sind, tritt beim Benzo-cyclooctenon ein *Paar isomerer Oxime* auf. Die Oximierung durch langes Kochen in Alkohol führt zum stabilen, bei 86° schmelzenden α-Oxim. Nimmt man den Umsatz mit Hydroxylamin in schwach essigsaurer Lösung bei Raumtemperatur vor, dann erhält man eine Mischung etwa gleicher Mengen beider Oxime, aus der das labile β-Isomere vom Schmp. 114,5° isolierbar ist; die Umlagerung in das ersterwähnte Oxim gelingt in siedendem Alkohol leicht. Der in der folgenden Arbeit[18]) beschriebene unterschiedliche Verlauf der Beckmannschen Umlagerung legt die Annahme nahe, daß der α-Form die *syn*-Konfiguration zukommt.

In der UV-Absorption des Indanon- und Tetralon-oxims tritt bei 253 resp. 255 mμ das ausgeprägte Maximum des konjugierten Systems Kern-Oxim auf. In IV, n = 7, liegt das Maximum bei

[17]) D. Ginsburg u. R. Pappo, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1094 (1953) beschrieben zwei isomere 2,4-Dinitro-phenylhydrazone des 2-Phenyl-cyclohept-2-en-1-ons, eine orangefarbene und eine gelbe Form von verschiedenem Schmp.

[18]) R. Huisgen, I. Ugi, H. Brade u. E. Rauenbusch, Liebigs Ann. Chem. **586**, 30 (1954).

gleichzeitiger Extinktionssenkung schon bei 237 mμ. In den beiden Oximen des 8-gliedrigen Ringsystems ist die *Bande des konjugierten Systems*, wie Fig. 4 zeigt, praktisch *verschwunden*. Vom Spektrum

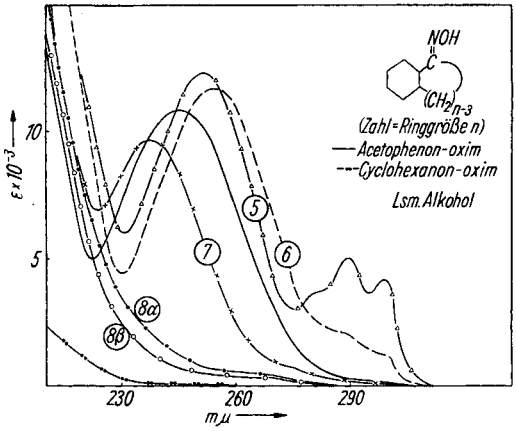


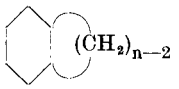
Fig. 4

des Toluols unterscheiden sich die beiden IV, n = 8, lediglich darin, daß das dort bei 230—235 mμ liegende Minimum hier „ausgefüllt" ist, was für eine nicht mehr als Bande ausgebildete Restabsorption des konjugierten Systems spricht. Die Oxim-Absorption selbst liegt im fernen UV[19]) (vgl. Cyclohexanon-oxim in Fig. 4) und tritt bei der Entkoppelung wegen der stärkeren Absorption des Benzolteils nicht in Erscheinung.

In den Oxim-Spektren sind wohl die Banden im langwelligen Abfall der „Benzolanregung" zuzuordnen. Bezeichnend ist deren starkes Absinken beim Übergang vom fünf- zum achtgliedrigen Ringsystem. Im α-Indanon und seinem Oxim erscheint das feinstrukturierte Bandensystem dieser Benzolanregung im Vergleich mit dem Indan bathochrom verschoben und in der Extinktion erhöht.

E) Die Lichtabsorption der 1,2-Benzo-cyclene-(1)

haben wir zu Vergleichszwecken gemessen. Reine Präparate der Benzo-cyclenone wurden der Wolff-Kishner-Reduktion unterworfen, die entstehenden Kohlenwasserstoffe der Formel V feinfraktio-



V

[19]) J. Meisenheimer u. O. Dorner, Liebigs Ann. Chem. **502**, 156 (1933); H. Ley u. H. Wingchen, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 501 (1934).

niert. Die UV-Spektren (Fig. 5) zeigen mit steigender Ringgröße einen Verlust an Feinstruktur und eine charakteristische Extinktionsabnahme. Beim Übergang von V, n = 5 zu V, n = 8 wird die Absorption der des o-Xylols[20]) ähnlich, das zum Vergleich in die Fig. 5 aufgenommen wurde. Die Ursache für den Rückgang der Feinstruktur mag mit G. Kortüm und G. Dreesen[21]) in der *Kom-*

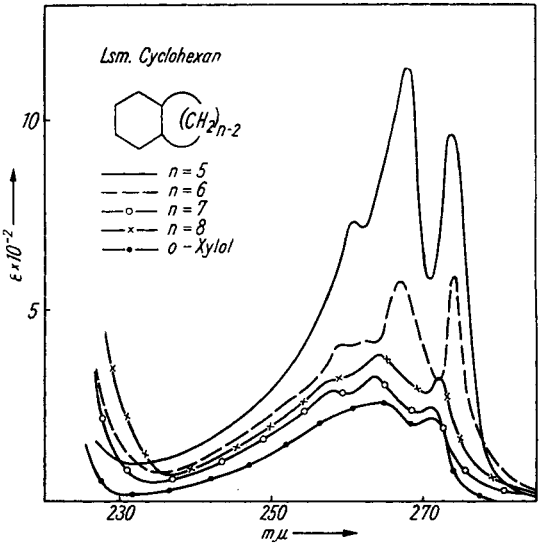


Fig. 5

bination der spektralen Anregung mit Torsionsschwingungen der Seitenkette zu suchen sein. Im Indan[22]) ist die Seitenkette völlig starr, gewinnt mit dem Übergang zu größeren Ringen an Bewegungsfreiheit.

Der auffallende Gang in der Extinktionshöhe bzw. in der Summe der Oszillatorenstärken ist damit allerdings noch nicht gedeutet. Man könnte daran denken, daß im Indan die *sterischen Voraussetzungen der Hyperkonjugation* besonders gut erfüllt sind, infolgedessen die Bereitschaft zur spektralen Anregung groß ist. Die Messung der Solvolysen-Geschwindigkeit substituierter Benzhydrylchloride durch R. T. Arnold und W. L. Truett[23]) legt eine Verminderung der Hyperkonjugations-Energie in der Folge V, n = 5 bis n = 7 nahe.

[20]) Aufnahme in Hexan: K. L. Wolf u. W. Herold, Z. physik. Chem., Abt. B. **13**, 201 (1931).

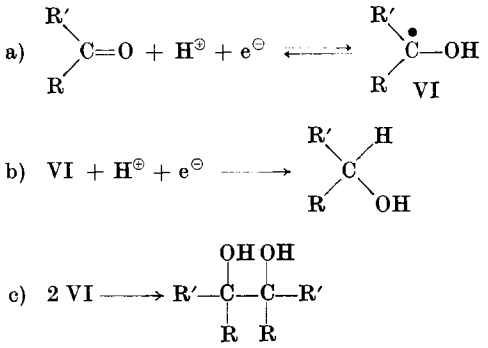
[21]) Chem. Ber. **84**, 182 (1951).

[22]) Unsere UV-Aufnahme stimmt mit der von R. A. Morton u. A. J. A. de Gouveia, J. chem. Soc. [London] **1934**, 911 gut überein, zeigt dagegen wenig Ähnlichkeit mit der von P. Ramart-Lucas u. J. Hoch[12]).

[23]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 5508 (1951).

F) Die polarographischen Halbwellenpotentiale der Benzo-cyclenone und ihrer Oxime

Wie H. Adkins[24]) zeigen konnte, stehen die polarographischen Halbwellenpotentiale einer großen Zahl von Ketonen in engem Zusammenhang mit den aus GW-Messungen zugänglichen thermodynamischen Redoxpotentialen. Aus einer vollständigen Analyse des polarographischen Verhaltens der Ketogruppe schloß R. Pasternak[25]), daß die Stufe a des folgenden Schemas reversibel und potentialbestimmend ist; der Anstieg des Halbwellenpotentials mit steigendem p_H um 59 mV pro p_H-Einheit steht im Einklang mit einem reversiblen Ein-Protonen-Prozeß. Die irrev. Stufe b, mit der im höheren Konzentrationsbereich c in Konkurrenz tritt, gibt sich in einer zweiten, p_H-unabhängigen Welle zu erkennen. Im



alkalischen Medium verschmelzen die beiden polarographischen Wellen zu einer einzigen etwa doppelter Höhe, deren Halbwellenpotential in gleicher Weise konstitutionsabhängig ist wie das der reversiblen im sauren Medium gemessenen Welle.

Die Halbwellenpotentiale (hinfort HWP) stehen in direkter Beziehung zur Differenz der thermodynamischen Potentiale des Redoxpaars Keton + Radikal VI. Die Verminderung des HWP von 2,4 V für Aceton[26]) auf 1,4 V für Acetophenon zeigt, daß beim aromatischen Keton das Radikal VI erheblich mehr von der Mesomeriebeziehung mit dem Kern profitiert als das Keton selbst; eine Betrachtung der Grenzformeln läßt das auch erwarten. Ein Überblick über das gesamte Material der HWP von Ketonen[27]) lehrt

[24]) Mit R. M. Elofson, A. G. Rossow u. C. C. Robinson, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3622 (1949).

[25]) Helv. chim. Acta **31**, 753 (1948).

[26]) M. v. Stackelberg u. W. Stracke, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **53**, 118 (1949).

[27]) J. M. Kolthoff u. J. J. Lingane, Polarography **II**, 685—687 (1952).

allerdings, daß auch der induktive Effekt des benachbarten Benzolkerns für die Potentialsenkung mitverantwortlich sein muß[28]).

Die HWP der Benzo-cyclenone steigen im sauren Medium um 59 mV je p_H-Einheit bei 25°, wie es die reversible erste Reduktionsstufe verlangt. Tab. 3 gibt die Halbwellenpotentiale der Benzocyclenone im alkalischen Medium und die nach Ilkovic[29]) definierten Diffusionsstrom-Konstanten (DSK) wieder. Die Größe α ist ein Maß für die Steilheit der Strom-Spannungs-Kurve und stimmt bei reversiblen Prozessen mit dem Elektronenverbrauch überein. Die Ringabhängigkeit der HWP liegt zwar in der erwarteten Richtung; der Effekt ist aber recht gering.

Tab. 3. Polarographie der 1,2-Benzo-cyclenone-(3) 0,1 m Tetraäthyl-ammonium-hydroxyd in 80-proc. Isopropanol

	HWP	DSK	α
α-Indanon	1,74 V	1,94	0,56
α-Tetralon	1,74	1,63	0,67
Benzo-suberon	1,81	1,48	0,83
Benzo-cyclooctenon	1,78	1,59	0,70

Auch die Benzo-cyclenon-oxime wurden auf ihr Verhalten an der Quecksilber-Tropfkathode geprüft. Da das Oximat-Anion bis 2,0 V noch nicht reduziert wird, wurden die freien Oxime resp. ihre sauren Salze, die leichter als Ketone reduzierbar sind, in sauren Pufferlösungen untersucht.

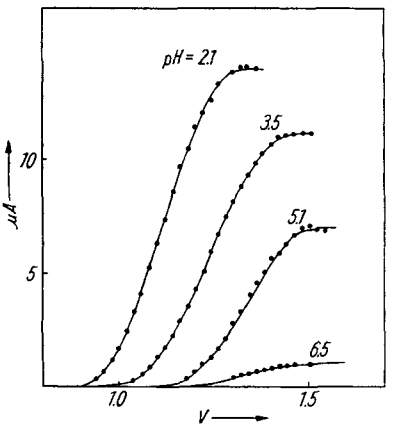


Fig. 6
Polarogramme des Benzo-suberonoxims in Abhängigkeit vom p_H
c = 0,00296 m; Elektrolyt d. Tab. 4

Das Verhältnis der unter vergleichbaren Bedingungen gemessenen DSK von Oximen und Ketonen liegt zwischen 2,7 und 3,1. Bei Diffusions-Koeffizienten gleicher Größenordnung gibt diese Zahl das Verhältnis des Elektronenverbrauchs bei der Reduktion wieder. Wir vermuten, daß die irrev. Reduktion des Oxims unter Verbrauch von 4 Elektronen + 4 Protonen gleich bis zur Aminstufe erfolgt. Das theoret. Verhältnis von 4,0 für die bei p_H = 2,1 verglichenen Diffusionsstrom-Konstanten von Oxim und Keton wird mutmaßlich deshalb nicht erreicht, weil die Pufferkapazität selbst bei p_H = 2,1 noch nicht ausreicht, um den 4-Protonen-Prozeß zu decken; der starke Abfall der DSK der Oxime mit steigendem p_H würde damit in Einklang stehen (vgl. die Wellenhöhen in der Fig. 6). Auch

[28]) Der Benzolkern wirkt elektronenanziehend, wie z. B. die Aciditätssteigerung Essigsäure—Phenylessigsäure zeigt. Eine Elektronenverarmung an der Carbonylgruppe muß natürlich mit leichterer Reduzierbarkeit, also Potentialsenkung einhergehen.

[29]) J. chem. Physics **35**, 129 (1938).

an die Beteiligung von Nebenreaktionen mit geringerem Elektronenkonsum wäre zu denken.

Die gleichartige Abhängigkeit der HWP des Oxims und Ketons von der Konstitution läßt darauf schließen, daß der gleiche Reaktionsschritt wie bei der sauren Reduktion der Ketone auch beim Oxim potentialbestimmend ist. Die Mesomerie-Energie des Primär-Radikals trägt auch hier wieder zur Potentialsenkung der aromatisch substituierten Oxime bei.

Tab. 4. Polarographie der 1,2-Benzo-cyclenon-(3)-oxime
Kaliumchlorid + Acetat-Phosphat-Puffer in 50%-Isopropanol bei p_H 2,1

Formel	HWP	DSK	Q*)	α
IV, n = 5	1,06	4,50	2,7	0,53
6	1,01	4,52	2,8	0,52
7	1,10	4,43	3,1	0,40
8 α	1,14	4,03	2,8	0,36
Cyclohexanon	1,33	3,09		0,32

*) $Q = DSK_{Oxim}/DSK_{Keton}$ bei p_H 2,1.

Die Halbwellenpotentiale der Oxime (Tab. 4) zeigen eine *stärkere Ringabhängigkeit* als die Ketone, was mit den größeren Torsionswinkeln innerhalb des konjugierten Systems in Einklang steht. Während das Benzo-cyclooctenon-oxim in der Lichtabsorption kaum noch Koppelung zwischen Kern und Oximgruppe erkennen läßt, ist von dem HWP dieses Oxims bis zu dem des Cyclohexanonoxims noch ein großer Sprung. Wir glauben, daß diese Diskrepanz vornehmlich auf die Potentialsenkung durch den *induktiven Effekt des benachbarten Benzolkerns* in IV, n = 8 zurückgeht.

G) Bildungsgeschwindigkeit der Semicarbazone der Benzo-cyclenone

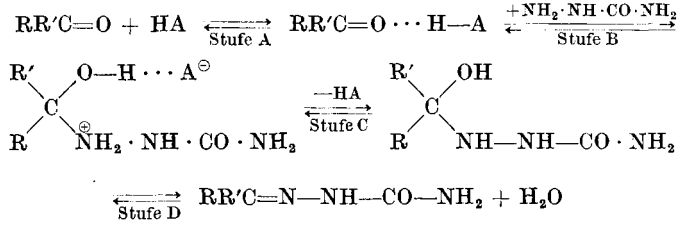
Die Nachbarschaft eines aromatischen Kerns erschwert Additionen an der Carbonylgruppe, da sie den zusätzlichen Aufwand der Konjugationsenergie erforderlich macht. Darauf gründet sich der Reaktivitäts-Unterschied aromatischer und aliphatischer Ketone; die Messung der GW-Konstanten für die Cyanhydrin-Bildung der beiden Ketonklassen ergab einen Unterschied der freien Energietönung von etwa 3 kcal[30]).

Wenn der primären Anlagerung an die Carbonylgruppe eine Abspaltung unter Ausbildung eines neuen Doppelbindungssystems folgt, wie das beim Umsatz der Ketone mit Hydroxylamin oder Hydrazinen der Fall ist, dann sprechen die GW-Konstanten eine weniger deutliche Sprache als die Geschwindigkeitskonstanten. Der *RG-bestimmende Schritt* solcher Reaktionen liegt nämlich in der *Anlagerung des nucleophilen Agens* an die Carbonylgruppe unter

[30]) A. Lapworth u. R. H. F. Manske, J. chem. Soc. [London] **1928**, 2533; **1930**, 1976.

Aufhebung der Doppelbindung. Das breite, bereits vorliegende Material über die RG und das GW der Semicarbazonbildung veranlaßte uns, diese Messungen auf die Benzo-cyclenone auszudehnen, zumal nur eine Ergänzung bereits vorliegender Meßdaten[31]) erforderlich war.

Schon J. B. Conant und P. D. Bartlett[32]) entdeckten die allgemeine Säurekatalyse bei der Semicarbazonbildung, der folgendes Schema mit Stufe B als RG-bestimmendem Schritt Rechnung trägt[33]);



die Stufe D faßt mehrere Schritte zusammen.

Am Beispiel der Semicarbazonbildung der Benzo-cyclenone sollen die Faktoren diskutiert werden, die den wechselseitigen Übergang vom *dreibindigen in den vierbindigen Ringkohlenstoff* in Abhängigkeit von der Ringgröße beeinflussen. Energie und Wahrscheinlichkeit der Bildung des Übergangszustandes nach Stufe B werden dabei von diesen Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß betroffen.

1. *Die sterische Mesomeriehinderung im mittleren Ring* vermindert den mit der Beseitigung der Konjugation (Stufe B) verbundenen Energieaufwand; die Annäherung an den Charakter einer aliphatischen Carbonylgruppe erleichtert somit dem Carbonyl-Kohlenstoff den Übergang vom dreibindigen in den vierbindigen Zustand, führt also beim Übergang vom 6- zum 8-gliedrigen Ringketon zum Ansteigen der RG-Konstanten.

2. *Die Pitzer-Spannung*[7]), herrührend von durch Ringschluß erzwungenen ungünstigen Konstellationen der CC-Einfachbindungen,

[31]) G. Baddeley u. J. Chadwick, J. chem. Soc. [London] **1951**, 368.

[32]) J. Amer. chem. Soc. **54**, 2881 (1932).

[33]) Die Meßdaten[32]) stehen im Einklang mit

$$dc/dt = (R_2CO)\ (NH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2)\ \Sigma\, k_{2i} \cdot K_i\,(HA_i)$$

für die Semicarbazonbildung, wobei K_i die GW-Konstanten der Stufe A für die vorhandenen Säuren HA_i bedeuten. Die von L. P. Hammett, Physical Organic Chem., 333 (1940) vertretene Ansicht, nach der die Protonenabspaltung der Stufe C RG-bestimmend ist, erscheint uns nicht überzeugend. Der bestimmende Einfluß der Stufe B steht nicht nur im Einklang mit den kinetischen Befunden, sondern wird auch der beobachteten Abhängigkeit von der Konstitution des Ketons besser gerecht. Reaktionen des Typs der Stufe C pflegen meist unmeßbar rasch zu sein.

sollte die Semicarbazonbildung beim sechsgliedrigen Ringketon stark beschleunigen, bei den Ringgrößen 5, 7 und 8 vermindern. Dieser konstellative Effekt beeinflußt nämlich die Neigung der trigonalen, plankonfigurierten Carbonylgruppe zum Übergang in das tetraedrische Bindungssystem nur beim Sechsring im positiven, bei den anderen hier diskutierten Ringgrößen im negativen Sinn[34]). Nach F. P. Price und L. P. Hammet[35]) ist die Aktivierungs-Enthalpie bei der Semicarbazonbildung des Cyclohexanons um 2,9 kcal geringer als beim Cyclopentanon. Die Abhängigkeit der konstellativen Spannungsverhältnisse von der Ringgröße dürfte bei Cyclanonen und Benzo-cyclenonen hinsichtlich der Reihenfolge übereinstimmen, in der letzteren Reihe aber weniger groß sein.

3. *Baeyer-Spannung im fünfgliedrigen Ring*: Der ideale Bindungswinkel am dreibindigen Kohlenstoffatom beträgt 120°. Da im fünfgliedrigen Ring Winkel von im Mittel 108° fixiert sind, löst die Häufung von trigonalen Ringgliedern — im α-Indanon sind es 3 — eine Spannung aus. Hier liegt also ein die Carbonyl-Addition im α-Indanon begünstigendes Moment vor.

4. Die *räumlichen Voraussetzungen für die Annäherung des Reaktionspartners* werden mit zunehmender Verdrehung der Bindungsebene des dreibindigen Zentrums gegen den aromatischen Kern ungünstiger. Nur die coplanare Carbonylgruppe bietet dem nucleophilen Agens freie Einfallsmöglichkeit von beiden Seiten der Molekülebene. Bei den größeren Ringen werden mit der Abweichung von der ebenen Molekülform die Einfallswege stark eingeschränkt.

Tab. 5. Semicarbazonbildung in Acetatpuffer bei p_H 5 und 25°

Keton	$k_2(sec^{-1}) \cdot 10^4$	$K \cdot 10^2$
α-Indanon	3,89	1,91
α-Tetralon	2,82	1,64
Benzo-suberon	1,64	2,78
Benzo-cyclooctenon	2,60	1,37

Da Kontrollmessungen mit den Daten von G. Baddeley und J. Chadwick[31]) zur Semicarbazonbildung von Indanon, Tetralon und Benzo-suberon gut übereinstimmten, haben wir in Tab. 5 die Zahlenwerte der englischen Autoren lediglich durch Messungen am

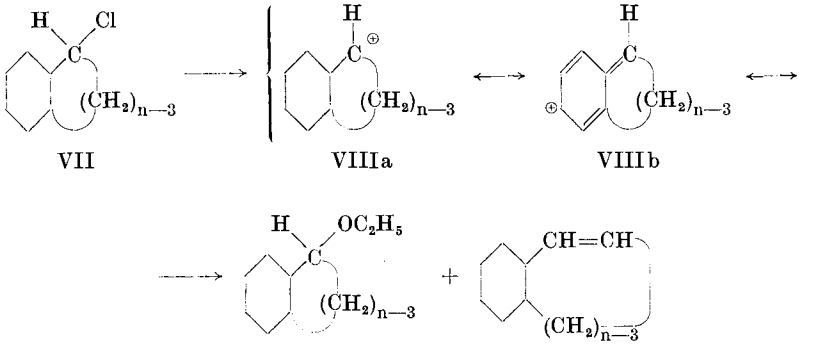
[34]) H. C. Brown, R. S. Fletcher u. R. B. Johannesen, J. Amer. chem. Soc. **73**, 212 (1951) geben eine schöne Zusammenstellung des Versuchsmaterials. In der „I-Spannung" kombinieren diese Autoren Baeyer- und Pitzer-Spannung, ermöglichen so mittels eines Begriffs eine umfassende Deutung der Reaktivitätsunterschiede von Ringverbindungen.

[35]) J. Amer. chem. Soc. **63**, 2387 (1941).

Benzo-cyclooctenon ergänzt. Dabei bedeuten k_2 die RG-Konstanten der bimolekularen Semicarbazonbildung und K die GW-Konstanten. Die diversen, einander entgegengerichteten Faktoren führen zu einer weitgehenden *Nivellierung* der RG-Konstanten. Beim α-Indanon ist offensichtlich der beschleunigende Einfluß der Baeyer-Spannung größer als die RG-Senkung aus konstellativen Gründen. Im Benzo-suberon ist die Hemmung durch Pitzer-Spannung etwas stärker als die RG-Förderung durch die behinderte Mesomerie. Im achtgliedrigen Ringketon schließlich genießt der letztere Faktor schon deutlich den Vorrang.

H) Die Solvolysengeschwindigkeit der 1,2-Benzo-3-chlor-cyclene-(1)

Man darf nicht erwarten, daß das die RG bestimmende Kräftespiel in allen Fällen zur gleichen Ringabhängigkeit führt. Die Solvolyse der 1,2-Benzo-3-chlor-cyclene-(1) (VII) zeigt, daß mit Zunahme des Koppelungskräfte zwischen aromatischem Kern und α-Kohlenstoff die sterische Mesomeriebehinderung zum dominierenden Faktor wird. Der RG-bestimmende Schritt der unimolekularen Alkoholyse von Alkylhalogeniden, die zur Äthoxy-Verbindung neben Olefin zu führen pflegt, ist bekanntlich der Übergang in das *solvatisierte Carbonium-ion*[36]. Die um 4—5 Zehnerpotenzen raschere S_N1-Reaktion des α-Phenyl-äthyl-halogenids im Vergleich zum Äthyl-halogenid zeigt die überragende Bedeutung einer Mesomerie



mit Grenzformeln des Types VIIIb für das Energie-Niveau des Carbonium-ions. Voraussetzung für die Mesomerie in VIII ist die Coplanarität von Kern und Bindungsebene des α-Kohlenstoffatoms. In der Reihe der Benzo-chlor-cyclene VII wird die sterische Mesomeriehinderung im mittleren Ring zu einem Gewichtsverlust von

[36]) C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry 1953, 308.

VIIIb im mesomeren Übergangszustand, mithin zu einer Erhöhung der Energieschwelle der Solvolyse führen. Im Gegensatz zur Semicarbazonbildung handelt es sich hier um die Bildung eines koppelungsfähigen trigonalen Zentrums aus einem tetraedrischen. Die S. 14/15 erörterten Faktoren 1—3 sind daher im Vorzeichen umzukehren.

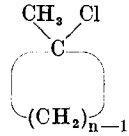
Die Benzocyclenone wurden mit Lithium-aluminium-hydrid zu den Carbinolen reduziert, die beim Umsatz mit Thionylchlorid erhaltenen Halogenide VII durch HV-Destillation gereinigt. Die streng dem Gesetz der ersten Reaktionsordnung folgende Äthanolyse von VII, n = 5—8, wurde im Temperaturbereich von 25—55° konduktometrisch verfolgt.

Auch hier liegen für VII, n = 5—7 bereits Messungen von G. Baddeley und J. Chadwick[31]) vor, die größenordnungsmäßig mit unseren übereinstimmen. Die englischen Autoren diskutierten neben der sich hier zwangsläufig ergebenden Deutung mit nichtcoplanarem Carbonium-ion eine Reaktionserschwerung durch primäres, mit Winkeldeformation erkauftes Eindrehen der α-Methin-Gruppe in die Kernebene; sie gaben letzterer Hypothese sogar den Vorzug. Ein solches Eindrehen in die Kernebene ist bei VII, n = 8 sicher nicht mehr möglich. Wie schon S. 3 besprochen, wird sich hier im Übergangszustand ein Kräftegleichgewicht ausbilden zwischen Koppelungs-Energie und Pressung der van der Waals-Radien. Die Abweichungen, die bei VII, n = 7 zwischen den RG-Konstanten und Arrhenius-Parametern der englischen Autoren und unseren Meßdaten auftreten, sind vielleicht in der sehr geringen Solvolysen-RG bei 0° begründet. Wir haben in einem bequemeren RG-Bereich gemessen und die Errechnung der Konstanten der Arrhenius-Gleichung auf k-Werte bei drei Temperaturen gegründet.

Tab. 6

VII, n =	$k_1(sec^{-1}) \cdot 10^6$ bei 40°	E_a in kcal	ln A	$\Delta S^{\neq}$
5	781	20,3 ± 0,2	11,08	—2,7
6	210	21,6 ± 0,2	11,43	—2,0
7	6,07	25,0 ± 0,3	12,24	—0,4
8	0,768	25,9 ± 0,5	11,97	—1,0

Der sich auf *drei Zehnerpotenzen* erstreckende *Abfall der RG-Konstanten beim Übergang vom gewöhnlichen zum mittleren Ring* (Tab. 6) wird vom Ansteigen der Aktivierungsenergie diktiert, deren Einfluß durch den Gang des Häufigkeitsfaktors ln A noch teilweise kompensiert wird. In Fig. 7 sind die Äthanolysen-Konstanten der Benzochlor-cyclene den von H. C. Brown und M. Borkowski[37]) gemessenen Solvolysen-Konstanten der 1-Methyl-cycloalkyl-chloride-(1) (IX) in 80% Äthanol gegenübergestellt. Der bei IX bestimmende



IX

[37]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 1894 (1952).

Einfluß der Pitzer-Spannung macht sich bei den Benzo-chlorcyclenen (VII) lediglich noch in der Förderung des fünfgliedrigen vor dem sechsgliedrigen Ring bemerkbar, wird aber bei den größeren Ringen vollständig überspielt von der Bedeutung der sterischen Mesomeriehinderung für den Übergangszustand. Allerdings wirkt hier noch ein weiteres, mit der Konfiguration von VII zusammenhängendes Moment in gleicher Richtung, nämlich die mit steigender Ringgröße zunehmende räumliche Erschwerung der Solvatisierung des Carbonium-ions; unterstrichen wird das von der Verminderung der negativen Aktivierungsentropie (Tab. 6), deren Ursache in der Fixierung von Lösungsmittel-Molekeln im Carbonium-ion zu suchen ist.

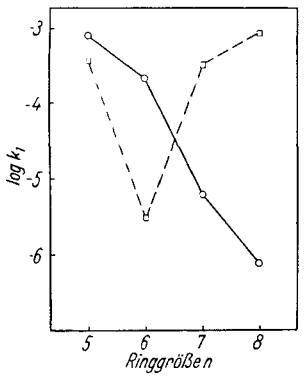


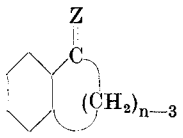
Fig. 7

——— RG-Konstanten der Solvolyse von VII in abs. Äthanol bei 40°

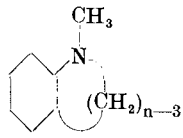
– – – RG-Konstanten der Solvolyse von IX in 80% Äthanol bei 25°

I) 1,2-Benzo-cycladiene-(1,3) und die Geschwindigkeit der Bromaddition

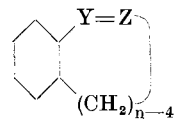
Die bislang beschriebenen Studienobjekte für sterische Mesomeriehinderung in mittleren Ringen entsprechen dem Typus X und enthalten drei nach Coplanarität strebende, dreibindige Kohlenstoffatome im Ring. An einem entsprechenden System mit Amin-Stickstoff als Ringglied (XI, n = 5—7) führten W. G. Brown et al.[38]) Deuterierungsversuche und RG-Messungen der Quartärsalz-Bildung durch.



X



XI



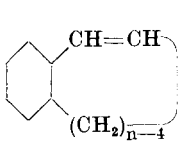
XII

Wir haben inzwischen eine Reihe von Verbindungen des Typs XII mit vier dreibindigen Ringgliedern in unsere Untersuchung einbezogen und berichten hier über die 1,2-Benzo-cycladiene-(1,3) (XIII, n = 5—8). Reines Inden (XIII, n = 5) wurde durch Ausfrieren aus dem techn. Präparat, 1,2-Dihydro-naphthalin (XIII, n = 6) durch Entbromung des 1,2-Dibrom-1,2,3,4-tetralins[39]) mit

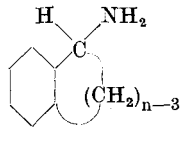
[38]) W. G. Brown, A. H. Widiger u. N. J. Letang, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2597 (1939); W. G. Brown u. S. Fried, ib. **65**, 1841 (1943).

[39]) F. Straus mit L. Lemmel, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 232 (1913); mit A. Rohrbacher, **54**, 40 (1921).

Zinkstaub in Alkohol gewonnen. Zu XIII, n = 7 führt nicht nur die Thermolyse[40]) des 1,2-Benzo-cycloheptenyl-3-amin-chlorhydrats



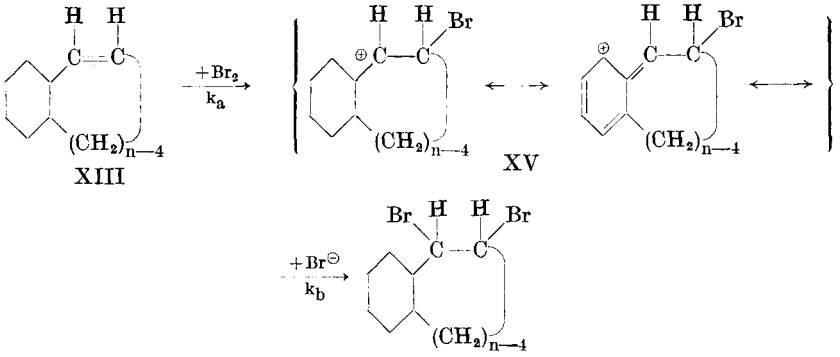
XIII



XIV

(XIV, n = 7, · HCl), sondern auch der Umsatz des Carbinols („Benzo-suberol") mit Bromwasserstoff, wobei das Olefin und 1,2-Benzo-3-brom-cyclohepten-(1) in vergleichbaren Mengen entstehen. Auf diesen beiden Wegen wurde auch das bislang unbekannte XIII, n = 8 erhalten; die Lithium-aluminium-hydrid-Reduktion von Benzo-cyclooctenon-oxim lieferte XIV, n = 8.

Die RG-Konstante der Brom-Addition einer olefinischen Doppelbindung hängt in hohem Maß von der Konstitution des Olefins ab[41]). Im polaren Solvens folgt die Brom-Addition einem Zweistufenschema, eingeleitet vom Übergang eines Brom-Kations auf die Doppelbindung als RG-bestimmender Stufe ($k_a \ll k_b$ im untenstehenden Formelschema). Die Geschwindigkeit der Bromie-



XIII

XV

rung hängt vom Energieniveau des intermediären, bromsubstituierten Carbonium-ions XV in ähnlicher Weise ab, wie das S. 16 für die unimolekulare Solvolyse beschrieben wurde. Ein aromatischer Kern als Substituent an der Doppelbindung bietet wieder die Möglichkeit eines mesomeriestabilisierten Zwischenproduktes (XV);

[40]) F. S. Kipping u. A. E. Hunter, J. chem. Soc. [London] **83**, 246 (1903).

[41]) Eine Zusammenfassung gibt P. B. D. de la Mare, Quart. Rev. (Chem. Soc. [London] **3**, 126 (1949)).

eine Doppelbindung vom Styroltyp lagert daher um mehrere Zehnerpotenzen rascher Brom an als eine solche ohne Konjugationsbeziehung.

Die Bromierung des Styrols ist nach I. Ting und P. W. Robertson[42]) zu rasch, um den zahlenmäßigen Vergleich mit Äthylen zu ermöglichen. Die vorliegenden RG-Daten der Halogen-Addition[43]) erlauben lediglich den Vergleich solcher Paare von C_6H_5—CH=CHX und CH_2 = CHX, in denen X ein desaktivierender Substituent ist. Das Verhältnis der RG-Konstanten beträgt 415 für die Chlorierung mit X = COOH, 48 für die Bromierung mit X = CH_2Cl und 100 mit X = Br. Für R = H ist ein größerer Wert für dieses Verhältnis zu erwarten.

Auch beim vollkonjugierten XIII, n = 6 ist die Brom-Anlagerung in Eisessig zu rasch, um eine saubere zeitliche Verfolgung zu gestatten. Durch einen Kunstgriff brachten wir die RG-Konstanten in einen bequem messbaren Bereich: Zusatz der 40-fach molaren Menge Natriumbromid vermindert die Konzentration des allein aktiven freien Broms durch Bindung als Br_3^- auf einen winzigen Bruchteil. Die photometrische Verfolgung der Abnahme des Tribrom-anions bei der Reaktion mit XIII in Eisessig führt zu „scheinbaren" RG-Konstanten, die sich von den wirklichen um den Faktor K·(Br^-) unterscheiden, wobei K die GW-Konstante der Tribromanion-Bildung ist. Bei der sehr geringen Konzentration an freiem Brom fanden wir die zweite Reaktionsordnung streng erfüllt, während nach P. W. Robertson et al.[44]) die Reaktion mit m/40-Bromlösung in Eisessig der dritten Ordnung folgt.

Tab. 7

Addition von Brom an Benzo-cycladiene in Eisessig bei 20° in Ggw. eines 40-fachen Überschusses an Natriumbromid

XIII	$k_2(sec^{-1}) \cdot 10^3$
n = 5	22
6	80
7	16
8	0,24

Die Daten der Tab. 7, die, wie oben erörtert, Relativwerte sind, zeigen mit dem *starken Abfall der RG-Konstanten vom sechs- zum achtgliedrigen Ring* den Übergang des Styrol-Typs in den Äthylen-Typ als Folge der Verdrehung der Doppelbindungsebene gegen die des aromatischen Kerns. Bemerkenswert ist angesichts der Ähn-

[42]) J. chem. Soc. [London] **1947**, 628.

[43]) Die von P. B. D. de la Mare[41]) zusammengestellte Tabelle basiert vornehmlich auf Arbeiten von P. W. Robertson et al.

[44]) Mit N. T. Clare, K. J. McNaught u. G. W. Paul, J. chem. Soc. [London] **1937**, 335; mit H. P. Rothbaum u. I. Ting, J. chem. Soc. [London] **1948**, 980.

lichkeit der Übergangszustände VIII und XV die unterschiedliche Reaktivitätsfolge von Fünf- und Sechsring. Die Ursache liegt im wechselnden Vorzeichen der Pitzer-Spannung. Die Solvolyse des Chlor-indans (VII, n = 5) ist mit einer Abnahme der Koordinationszahl des α-Kohlenstoffatoms verbunden, wird also konstellativ begünstigt. Bei der Bromaddition an XIII, n = 5 wird dagegen ein dreibindiges in ein vierbindiges Zentrum übergeführt, einer Zunahme der konstellativen Spannung entsprechend. Die große Raumbeanspruchung des Bromatoms dürfte noch den hemmenden Einfluß der Pitzer-Spannung auf die Bildung von XV, n = 5 erhöhen. Im mittleren Ringgebiet sehen wir die sterische Mesomeriehinderung und die erschwerte Solvatation des Carbonium-ions XV in gleichem Sinne wirken, was eine Trennung des Einflusses der beiden Faktoren hier nicht erlaubt.

Für die liebenswürdige Überlassung von Chemikalien, die im Rahmen unserer Arbeiten über Mittlere Ringe benötigt wurden, sprechen wir Herrn Dr. O. Böhme (Farbenfabriken Bayer, Leverkusen), Herrn Prof. G. Ehrhart (Farbwerke Hoechst) und Herrn Prof. W. Reppe (Badische Anilin- u. Sodafabrik) unseren besten Dank aus.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem ERP sei für die Unterstützung unserer Arbeit mit einer Sachbeihilfe gedankt. Frl. W. Riebl und Frl. I. Glogger gilt unser Dank für die fleißige Hilfe bei den photometrischen Messungen.

Beschreibung der Versuche

Reinigung des 1,2-Benzo-cyclooctenons-(3)

Das bereits durch Destillation über eine Kolonne vorgereinigte Ringketon läßt sich in alkoholischem Acetatpuffer in das kristallisierte Semicarbazon überführen. Frühere Mißerfolge bei der Semicarbazonbildung beruhten darauf, daß in der Siedehitze gearbeitet wurde. Die in mehr als 70-proc. Ausbeute erhaltene Spitzenfraktion schmilzt nach 2-maligem Umlösen aus Methanol bei 170—171°.

$C_{13}H_{17}ON_3$ (231,29)	Ber.	C 67,50	H 7,41
	Gef.	» 67,77	» 7,42

Das Semicarbazon wird mit dem Gemisch gleicher Volumenteile Äthanol und 2n-Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur zerlegt. Nach Verdünnen mit Wasser wird in Benzol aufgenommen, das Keton anschließend bei 87—88°/0,001 destilliert.

Die p-Nitro-phenylhydrazone der Benz-cyclenone

Die warme Lösung von 0,4 g reinem p-Nitro-phenylhydrazin in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 3 ccm Wasser und 35 ccm Alkohol oder in 20 ccm Alkohol + 5 ccm Eisessig wird mit der alkoholischen Lösung der molaren Menge des Ketons versetzt. Die beim Erkalten in nahezu quantitativer Ausbeute kristallisierenden Hydrazone werden anschließend aus Methanol bis zur Schmp-Konstanz umgelöst.

α-Indanon-p-nitro-phenylhydrazon, Schmp. 234—234,5° in Übereinstimmung mit der Literatur[45]).

[45]) K. v. Auwers u. E. Auffenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 106 (1919).

α-Tetralon-p-nitro-phenylhydrazon, Schmp. 228,5—229°; goldfarbene Blättchen.

Benzo-suberon-p-nitro-phenylhydrazon. Orangegelbe Tafeln vom Schmp. 207 bis 207,5°.

$C_{17}H_{17}O_2N_3$ (295,33)	Ber.	C 69,13	H 5,80
	Gef.	» 69,19	» 5,95

Benzo-cyclooctenon-p-nitro-phenylhydrazon. Bei der oben beschriebenen Darstellung wie auch bei der ohne Säurekatalyse fiel stets ein gelbes Öl an, das auch nach chromatographischer Reinigung aus Benzol an Aluminiumoxyd nicht kristallin zu erhalten war. Erst nach Erhitzen auf 180° kristallisierte es beim Erkalten in zitronengelben Nadeln vom Schmp. 112—114° durch. Wir sind nicht sicher, ob es sich dabei um eine geometrische Isomerie handelt; nach erneutem Auflösen im Solvens fiel das Hydrazon wieder ölig an.

$C_{18}H_{19}O_2N_3$ (309,36)	Ber.	C 69,88	H 6,19	N 13,58
	Gef.	» 69,78	» 5,96	» 13,46

Die Absorptionsspektren wurden für alle Verbindungen dieser Arbeit mit dem Unicam-Quarz-Spektrophotometer SP 500 aufgenommen.

Die 2,4,6-Trinitro-phenylhydrazone der Benzo-cyclenone

Sie wurden ebenfalls in alkoholisch-schwefelsaurer Lösung bereitet. Die roten, vollkonjugierten Hydrazone sind durchweg in den Alkoholen schwer löslich und wurden aus Benzol umkristallisiert. Für die gelben, niedrigschmelzenden Verbindungen erwies sich Methanol zum Umlösen geeignet.

α-Indanon-trinitro-phenylhydrazon. Tiefrote Kristalle vom Schmp. 261—261,5° u. Zers.

$C_{15}H_{11}O_6N_5$ (357,28)	Ber.	C 50,42	H 3,10
	Gef.	» 50,73	» 3,42

α-Tetralon-trinitro-phenylhydrazon. Granatrote Prismen vom Schmp. 247,5 bis 248°.

$C_{16}H_{13}O_6N_5$ (371,30)	Ber.	C 51,75	H 3,53
	Gef.	» 51,71	» 3,70

Benzo-suberon-trinitro-phenylhydrazon. Die Kristalle des rohen Hydrazons sind nicht einheitlich. 5-maliges Umlösen aus Methanol führt zu roten monoklinen Säulen vom Schmp. 199—200° = α-Form.

$C_{17}H_{15}O_6N_5$ (385,33)	Ber.	C 52,99	H 3,92	N 18,18
	Gef.	» 52,80	» 3,96	» 18,42

Das Mutterlaugen-Kristallisat enthielt neben den roten größere Mengen leichter löslicher gelber Kristalle. Behandeln mit kaltem abs. Äther läßt die α-Form ungelöst zurück. Nach 3-maligem Lösen in Äther und Abdampfen des Lösungsmittels werden die orangegelben Tafeln der β-Form rein erhalten. Nach raschem Umlösen aus Methanol schmilzt das β-Hydrazon bei 155—156°.

$C_{17}H_{15}O_6N_5$ (385,33)	Ber.	C 52,99	H 3,92	N 18,18
	Gef.	» 53,09	» 4,19	» 18,08

Der Mischschmelzpunkt von α- und β-Form liegt bei 139—143°. Läßt man die gelben Kristalle der β-Form mit wenig Methanol überschichtet stehen, dann erfolgt im Laufe einer Woche weitgehende Isomerisierung. In siedendem Methanol unter Zusatz eines Tropfens Salzsäure ist die Umlagerung nach einer Stunde vollständig.

Benzo-cyclooctenon-trinitro-phenylhydrazon. Die im rohen Hydrazon deutlich unterscheidbaren ziegelroten und gelben Kristalle wurden durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol getrennt, wobei wieder die rote Form schwerer löslich ist. Das α-Hydrazon kristallisiert in stark verzwillingten, monoklinen Säulen, die meist keine Auslöschung des polarisierten Lichtes zeigen[46]). Schmp. 177,5—178°.

$C_{18}H_{17}O_6N_5$ (399,36) Ber. C 54,13 H 4,29 N 17,54
Gef. » 53,96 » 4,00 » 17,39

Das gelbe β-Trinitro-hydrazon kristallisiert in monoklinen, auslöschenden Blättchen vom Schmp. 168—169° (Methanol).

Gef. C 54,08 H 4,02 N 17,27

Die Mischung der beiden Hydrazone schmilzt unscharf bei 153—155°. Es bedarf längeren Kochens mit alkoholischer Salzsäure, um die β-Form quantitativ in die rote α-Form überzuführen.

Die Benzo-cyclenon-oxime

α-Indanon-oxim, Schmp. 142—142,5°; Lit. 143—144[47]). λ_{max} = 252 mμ mit ε = 12300.

α-Tetralon-oxim, Schmp. 102,5—103°; Lit. 103[48]). λ_{max} = 254 mμ mit ε = 11700.

Benzo-suberon-oxim, Schmp. 108—108,5°; Lit. 108—109[49]). λ_{max} = 238 mμ mit ε = 9600.

Benzo-cyclooctenon

α-Oxim. 2,5 g Ringketon (14,5 mMol), 1,75 g Hydroxylamin-chlorhydrat (25 mMol) und 1,75 g wasserfreies Kaliumcarbonat (12,5 mMol) werden in 40 ccm Alkohol und 20 ccm Wasser 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von weiteren 40 ccm Wasser läßt man 2 Tage stehen, wobei das ausgeschiedene Öl vollständig durchkristallisiert. Auch beim Umlösen aus Petroläther läßt man tunlich jeweils einen Tag stehen, da das Oxim langsam kristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 84—85°. Ausbeute 80—90% d. Th. Analysiert wird ein bei 65° i. V. getrocknetes Präparat.

$C_{12}H_{15}ON$ (189,25) Ber. C 76,15 H 7,99 N 7,40
Gef. » 76,02 » 7,83 » 7,35

β-Oxim. 10 g Benzo-cyclooctenon werden mit 10 g Hydroxylamin-chlorhydrat, 12 g Natriumbicarbonat und 100 ccm 60-proc. Äthanol unter Zusatz von 2 ccm Eisessig 3 Stunden bei Raumtemp. auf der Maschine geschüttelt. Beim Eingießen in 500ccm Wasser scheidet sich das Oxim als Öl ab, das beim Stehen im Kühlschrank kristallisiert. Das Rohprodukt vom Schmp. 86—95° wird in quant. Ausbeute erhalten. Zur Gewinnung der hochschmelzenden β-Form wird das Rohprodukt 3-mal aus Benzol-Cyclohexan rasch umgelöst; dabei wird ein Schmp. von etwa 100° erreicht. Rein erhält man das Isomere vom Schmp. 114,5° durch anschließende 2-malige Tieftemperatur-Kristallisation aus Methanol, wobei jeweils durch Kühlung mit fester Kohlensäure das Oxim zur Ausscheidung gebracht wird.

Gef. C 76,27 H 8,04

[46]) Für die Bestimmung der Kristallform der isomeren Hydrazone danken wir Hern Prof. G. Menzer, München.

[47]) F. S. Kipping, J. chem. Soc. [London] **65**, 480 (1894).

[48]) F. Straus u. A. Rohrbacher, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 57 (1921).

[49]) F. S. Kipping u. E. Hunter, J. chem. Soc. [London] **79**, 607 (1901).

Beim Versuch des Umlösens aus siedendem Alkohol oder Dioxan kristallisiert sofort die α-Form aus. Langsamer erfolgt die Umlagerung in Benzol. Eine Rückverwandlung der α-Form in das labile, höherschmelzende Isomere gelang nicht.

Polarographie der Benzo-cyclenone und ihrer Oxime

Die polarographischen Messungen wurden nach der Punkt-für-Punkt-Methode mit einem selbstgebauten Gerät durchgeführt, dessen Schaltung den Angaben von I. M. Kolthoff und J. J. Lingane[50]) entspricht. Als Spannungsgeber diente ein Spiralpotentiometer von 16,6 Ohm, für die Strommessung ein widerstandsgedämpftes Multiflexgalvanometer. Quecksilber-Tropfelektrode und Niveauregler nach J. J. Lingane und H. A. Laitinen[51]). Praktischer in der Handhabung als die übliche H-Zelle erwies sich eine solche von η-Form, bei der G 1-Fritte und Agardichtung horizontal liegen. Wir verwendeten Kapillaren mit folgenden Tropf-Charakteristiken: m = 0,770 und 0,830 mg Hg/sec und t = 4,3 bzw. 4,1/sec bei 1,5-V-Spannung. Als Lösungsmittel diente feinfraktioniertes Isopropanol; ein evtl. geringer Acetongehalt stört wegen dessen schwerer Reduzierbarkeit in unserem Meßbereich nicht.

Für die Aufnahmen der Polarogramme über die saure p_H-Skala hinweg fand folgender Grundelektrolyt Verwendung: Eine wäßrige Lösung, 0,2 m an Kaliumchlorid, je 0,1 m an Phosphorsäure und Essigsäure, wird mit gleichem Volumen reinem Isopropanol verdünnt. Durch Zugabe abgemessener Mengen 6n-Ammoniak in 50-proc. Isopropanol zu jeweils 10 ccm Grundelektrolyt können beliebige p_H-Werte zwischen 2 und 10 eingestellt, mit einer Substanzeinwaage also die Polarogramme in p_H-Abhängigkeit aufgenommen werden. Unter Vernachlässigung des Einflusses des organ. Lösungsmittels wurden folgende p_H-Werte in Abhängigkeit vom Ammoniakzusatz mit Hilfe der Platin-Wasserstoffelektrode gemessen:

ccm 6n-NH_3-Lsg.	0,012	0,102	0,174	0,271
E (mV)	370	452	552	627
p_H	2,1	3,5	5,2	6,5

Durchführung der Messungen: Die Zelle wird mit etwa 30 μMol Substanz in 10 ccm des Elektrolyten unter Zusatz von 0,05 ccm 1-proc., frischer Gelatinelösung beschickt. Unter Durchleiten von Glühlampenstickstoff wird die Lösung 20 Min. lang von Sauerstoff befreit, wobei sich die Zelle im 25,0°-Thermostaten befindet. Bei der Aufnahme der Stromspannungs-Kurve Kontrolle des Spannungsgebers mit Weston-Element. Die Diffusionsströme liegen in der Größenordnung von 10 μA. Bei der Auswertung der Stromspannungs-Kurve bedurfte es zunächst einer Subtraktion der betreffenden Kurve des Träger-Elektrolyten. Die Halbwellenpotentiale und die Diffusionsströme i_d werden unmittelbar der Kurve entnommen, aus letzterer mittels Division durch $c \cdot m^{2/3} \cdot t^{1/6}$ die Diffusions-Stromkonstanten errechnet. Der α-Faktor der Stromspannungs-Gleichung für irreversible, polarographische Reduktion[52]) wird gewöhnlich durch Auftragen von $\log i/(i_d - i)$ gegen E ermittelt. Wesentlich rascher und nicht ungenauer erhält man α aus der Steigung des als linear aufgefaßten Stücks zwischen dem $^1/_3$- und $^2/_3$-Wellenpotential der Stromspannungskurve. Aus

$$E = E_{1/2} + \frac{RT}{\alpha \cdot F} \ln \frac{i}{i_d - i} \text{ ergibt sich dabei } \alpha = \frac{RT \ln 4}{F\,(E_{2/3} - E_{1/3})} = \frac{0{,}03555}{(E_{2/3} - E_{1/3})}$$

Im folgenden seien unter Erweiterung der Tab. 4 die polarographischen Daten für die Benzo-cyclenon-oxime unter p_H-Variation gegeben; E* ist dabei die

[50]) Polarography I, New York 1952, S. 300.
[51]) Ind. Engng. Chem., Analyt. Edit. **11**, 504 (1939).
[52]) P. van Rysselberghe, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2047 (1946).

Differenz von $E^1/_2$ und dem Potential der Wasserstoff-Elektrode; E* soll jeweils über eine Meßreihe konstant sein. Bezugselektrode war in allen Fällen die gesättigte Kalomelelektrode.

	p_H	$E^1/_2$	E*	DSK	α
α-Indanon-oxim	2,1	1,06	0,69	4,50	0,53
c = 0,00318 m	3,5	1,18	0,73	4,28	0,35
	5,2	1,27	0,72	3,73	0,42
	6,5	1,31	0,68	1,47	0,56
α-Tetralon-oxim	2,1	1,01	0,64	4,52	0,52
c = 0,00291 m	3,5	1,12	0,67	4,36	0,33
	5,2	1,22	0,67	3,84	0,41
	6,5	1,26	0,64	1,69	0,45
Benzo-suberon-oxim	2,1	1,10	0,70	4,43	0,40
c = 0,00296 m	3,5	1,20	0,75	3,52	0,37
	5,2	1,32	0,77	2,22	0,41
	6,5	a)	a)	0,32	a)
Benzo-cyclooctenon-oxim(α)	2,1	1,14	0,77	4,38	0,36
c = 0,00262 m	3,5	1,24	0,79	3,19	0,37
	5,2	1,33	0,78	1,14	0,54
	6,5	a)	a)	0,27	a)
Cyclohexanon-oxim	2,1	1,33	0,94	3,09	0,32
c = 0,00414 m	3,5	1,36	0,91	2,38	0,41
	5,2	1,45	0,90	2,22	0,44
	6,5	a)	a)	0,29	a)

a) Wegen der geringen Wellenhöhe des Diffusionsstroms nicht zu ermitteln.

RG der Semicarbazon-Bildung

Um die Vergleichbarkeit zu sichern, wurden die Messungen in Anlehnung an die Bedingungen der englischen Autoren[31]) durchgeführt. 50 ccm einer 0,2 m-Lösung des Ketons in reinem 96-proc. Alkohol werden im 25°-Thermostaten zur Nullzeit der Messung mit je 25 ccm 0,400 m-Kaliumacetat-Lösung und 0,200 m-Semicarbazid-chlorhydrat-Lösung in Wasser versetzt; sämtliche Lösungen wurden vorher auf 25,0° temperiert. Die jodometrische Bestimmung des nicht-umgesetzten Semicarbazids erwies sich nur dann als reproduzierbar, wenn man durch Zusatz von sec. Natriumphosphat den p_H erhöht. Zu definierten Zeiten pipettiert man 10 ccm-Proben der Reaktionslösung in 20 ccm 0,1 n-Kaliumjodat + 1 g Kaliumjodid + 10 ccm n-HCl + 20 ccm 0,5 m Na_2HPO_4 und titriert nach 10 Min. das überschüssige Jod mit 0,1 n-Thiosulfat zurück.

Bei der Auswertung ist die Reversibilität der Reaktion zu beachten. Unter Berücksichtigung der pseudomonomolekularen Hydrolyse gilt, wenn x = (Semicarbazid) und (x + c) = (Keton):

$$-dx/dt = k_2 \cdot x\,(x + c) - (x_0 - x)\,k_1$$

Wenn man $k_1/k_2 = K$ setzt, ergibt die Integration zwischen den Grenzen m und n:

$$k_2\,(t_n - t_m) = \frac{2{,}303}{A}\left\{\log\frac{2\,x_n + c + K + A}{2\,x_n + c + K - A} - \log\frac{2\,x_m + c + K + A}{2\,x_m + c + K - A}\right\},$$

$$\text{wobei } A = \sqrt{(c + K)^2 + 4\,K x_0}$$

Aus dem nach 36 Stunden titrierten x_e, der GW-Konzentration an Semicarbazid, ergibt sich

$$K = x_e\,(x_e + c)/(x_o - x_e)$$

Im folgenden zwei Ausführungsbeispiele:

Benzo-suberon. 1,608 g frisch über das Semicarbazon gereinigtes Keton in 50 ccm Alkohol; $x_0 = 0{,}0478$; $c = 0{,}0525$; $x_e = 0{,}0146$; $K = 0{,}0295$; $A = 0{,}1004$.

t (min)	37,8	120	175	380	451
100 x	4,50	4,13	3,91	3,22	3,01
$k_2 \cdot 10^4$/sec	1,76	1,69	1,68	1,68	1,70

Benzo-cyclooctenon. 1,749 g reines Keton in 50 ccm Äthanol; $x_0 = 0{,}0478$; $c = 0{,}0526$; $x_e = 0{,}00875$; $K = 0{,}0137$; $A = 0{,}0839$.

t (min)	40,4	101	201	298	370	452
100 x	4,33	3,94	3,39	2,98	2,69	2,50
$k_2 \cdot 10^4$/sec	2,84	2,86	2,88	2,87	2,85	2,85

Die Äthanolyse der 1,2-Benzo-3-chlor-cyclene-(1)

1-Chlor-indan wurde durch Addition von trockenem Chlorwasserstoff an Inden bei —10° erhalten[53]). Das Halogenid wurde 3-mal i. V. feinfraktioniert.

1-Chlor-tetralin wurde analog aus 1,2-Dihydro-naphthalin dargestellt.

1,2-Benzo-3-chlor-cyclohept-1-en. Die Reduktion von Benzosuberon mit Lithium-aluminiumhydrid in Äther liefert 98% d. Th. an Benzo-suberol vom Sdp. 141—143°/10 und Schmp. 100—101° nach Umlösen aus Petroläther. Die Behandlung des Benzo-suberols mit reinstem Thionylchlorid (15% Überschuß) ergibt bei der anschließenden Vakuum-Destillation 91% d. Th. am Chlorid (VII, n = 7) vom Sdp. 112,5—114°/8. Vor der Messung der Solvolyse wurde das Produkt noch einer 2-maligen Vakuum-Fraktionierung unterworfen.

1,2-Benzo-3-chlor-cyclooct-1-en wurde analog aus 1,2-Benzo-3-oxy-cyclooct-1-en[3]) mit Thionylchlorid in nahezu quant. Ausbeute bereitet. Sdp. 137—140°/8.

Meßanordnung. Eine Absoluteichung der Philips-Leitfähigkeitsmeßbrücke GM 4249 wurde mit Hilfe eines Präzisons-Feinmeß-Widerstandes (Ruhstrat) so durchgeführt, daß im Meßbereich von 10—10^6 Ohm eine Ablesegenauigkeit von 0,3% erreicht wird. Die Messungen werden in verschlossenen Gefäßen mit Philips-Tauchelektroden GM 4221, die Zellkonstanten von 1,54 bzw. 1,42 cm besitzen, bei einer Stromfrequenz von 1000 Hertz durchgeführt.

Für die Temperaturen 25°, 40° und 55° ± 0,05° wurden mit Verdünnungsreihen von absolut-alkoholischer Salzsäure, deren Gehalt zuvor gegen n/10-Natronlauge eingestellt wurde, Konzentrations-Leitfähigkeitskurven ermittelt. In Vorversuchen erwies sich die spezifische Leitfähigkeit gleichkonzentrierter alkoholischer Salzsäuren als erheblich abhängig von der Vorbehandlung des Alkohols. Da somit Konstanz des Lösungsmittels für Eichkurven und Messungen geboten erschien, haben wir die gleiche Charge eines Benzol-absolutierten Äthanols verwendet.

Die Messungen. Das Halogenid VII wurde zugegeben, nachdem sich die mit etwa 25 ccm Äthanol beschickte Leitfähigkeitszelle der Temperatur des Thermostaten angeglichen hatte. Der sauber unimolekulare Verlauf ermöglicht es, die Nullzeit auf einen Zeitpunkt festzulegen, zu dem die Leitfähigkeit in den optimalen Meßbereich gerückt ist. Für die alkoholischen Lösungen von VII, n = 7 und 8 wurde dazu zunächst auf 70° erwärmt. Mit Ausnahme der 25°-Messung des

[53]) R. D. Haworth, C. Lindley u. D. Woodcock, J. chem. Soc. [London] **1947**, 369.

siebengliedrigen sowie der 40°-Messung des achtgliedrigen Ringsystems wurden die Reaktionen über mehr als eine Halbwertszeit hinweg mit der ansteigenden Leitfähigkeit kontrolliert. Nach Beendigung der Messung wurden der Lösung zwei Proben à 10 ccm entnommen, nach Versetzen mit 50-proc. wäßrigem Alkohol in der Siedehitze hydrolysiert, dann die Endkonzentration an Chlorwasserstoff durch acidimetrische Titration bestimmt. Im folgenden sei ein Beispiel gegeben, die Äthanolyse von VII, n = 7 bei 55,0°. Nach Einbringen von 0,5 g Chlorid und etwa 25 ccm abs. Alkohol in die Zelle beläßt man im Thermostaten, bis der optimale Meßbereich erreicht ist. Der am Ende ermittelte Gehalt an Salzsäure beträgt c = 0,0556.

Zeit (min)	Leitfähigkeit 10000/Ohm	(HCl)	$1000 \cdot k_1$ (min^{-1})
0	5,15	0,0083	
30	6,76	0,0115	2,335
45	7,43	0,0130	2,325
60	8,12	0,0144	2,301
75	8,73	0,0158	2,302
105	9,94	0,0185	2,313
165	11,84	0,0233	2,312
270	14,46	0,0304	2,332
315	15,34	0,0327	2,303
375	16,53	0,0358	2,322
435	17,35	0,0383	2,312

Der aus der Streuung der k_1-Werte auf Grund der Gauss-Verteilung ermittelte wahrscheinlichste Fehler beträgt 1—2%. Die Fehler in der Aktivierungsenergie betragen 1% für n = 5 und 6, 1,8% für n = 7 und 2,5% für n = 8. Die Aktionskonstanten sind mit einem Fehler von etwa ± 5% belastet; noch stärker sind die Aktivierungsentropien betroffen.

Die Tab. 8 enthält die gemessenen RG-Konstanten. Doppelmessungen wurden nur da ausgeführt, wo die aus den k_1-Werten bei drei Temperaturen errechnete Aktivierungsenergie keine befriedigende Konstanz zeigte.

Tab. 8

$10^6 \cdot k_1$ (sec^{-1}) der Äthanolyse von VII

VII, n =	25°	40°	47,5°	55°
5	151	781		3470
6	36,3	210		1030
7	0,813	6,07		38,6
8		0,768	2,00	5,14

Die 1,2-Benzo-cycla-1,3-diene und die Geschwindigkeit ihrer Bromaddition

1,2-Dihydro-naphthalin (XIII, n = 6) wurde durch Entbromung aus 1,2-Dibrom-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin[39]) bereitet. Da die Reaktion mit Magnesium[54]) nicht anging, wurden 12 g des durch Kristallisation aus Chloroform-Alkohol

[54]) J. v. Braun u. G. Kirschbaum, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 597 (1921).

gereinigten, bei 70—71° schmelzenden Dibromids in abs. Alkohol unter Rühren 6 Stunden mit 50 g Zinkstaub bei 60° behandelt. Nach Absaugen und Einengen wurde mit Wasser-Äther aufgearbeitet. Aus dem Rückstand der Ätherlösung wurde nach wiederholter Destillation reines 1,2-Dihydro-naphthalin vom Sdp. 110—111°/32 erhalten.

1,2-Benzo-cyclo-hepta-1,3-dien (XIII, n = 7). Die thermische Zersetzung von XIV, n = 7 als Chlorhydrat[40]) wurde im Hochvakuum bei 250—270° vorgenommen. Aus 7 g Amin-chlorhydrat wurden dabei innerhalb 3 Stunden 3,5 g Destillat erhalten. Nach der Reinigung durch Waschen mit Wasser und Destillation über Natrium erhielten wir 2,5 g eines Öls vom Sdp. 106—108°/12 mit folgenden Analysendaten:

$C_{11}H_{12}$ (144,21)	Ber.	C 91,61	H 8,39
	Gef.	» 90,73	» 8,26

Ein reineres Präparat liefert die Behandlung von Benzolsuberol mit HBr. 6,6 g des Carbinols werden mit 12 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von 0,1 g rotem Phosphor 4 Stunden unter Rückfluß gekocht; alsdann werden innerhalb 3 Stunden der siedenden Lösung 3 ccm konz. Schwefelsäure zugesetzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, nach Abfiltrieren des Phosphors ausgeäthert und der Rückstand der Ätherlösung i. V. destilliert. Bei 106—107°/12 gehen 2,0 g des Diens über; nach einer Zwischenfraktion von 0,8 g erhält man bei 145—150°/12 2,5 g des Bromids. Das Dien wird noch einmal fraktioniert und analysiert.

Gef. C 91,35 H 8,14

1,2-Benzo-cycloocta-1,3-dien (XIII, n = 8). Auch dieses Dien wird auf zwei unabhängigen Wegen bereitet:

a) 1,5 g Benzo-cyclooctenon-oxim werden in 60 ccm abs. Äthanol gelöst und in der Siedehitze portionsweise mit 7 g Natrium behandelt. Anschließend wird in Wasser gegossen, ausgeäthert und der ätherischen Lösung der Basenanteil mit 2n-Salzsäure entzogen. Die mit Ammoniak freigesetzte, mit Äther extrahierte Base wird nach der Destillation bei 145—148°/12 als farbloses Öl erhalten. Ausbeute 1,1 g = 82% d. Th.

$C_{12}H_{17}N$ (175,27)	Ber.	C 82,23	H 9,78	N 7,99
	Gef.	» 82,29	» 9,65	» 7,90

Das Chlorhydrat des vorstehenden 3-Amino-1,2-benzo-cyclooctens-(1) wird in g-Chargen durch einstündiges Erhitzen im Schmitt-Coutelle-Kolben[55]) auf 280—290° im Hochvak. thermisch zersetzt. Die Rohdestillate werden in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und nach Entfernung des Äthers destilliert. Bei 123—125°/20 gehen 42% d. Th. als farblose Flüssigkeit über.

$C_{12}H_{14}$ (158,23)	Ber.	C 91,08	H 8,92
	Gef.	» 90,62	» 8,67

b) 8,4 g 1,2-Benzo-cyclooct-1-en-3-ol[3]) wird wie oben mit 15 ccm Bromwasserstoffsäure und 3 ccm konz. Schwefelsäure umgesetzt. Man erhält ein nahezu äquimolares Gemisch von 1,2-Benzo-3-brom-cyclooct-1-en und dem gesuchten Olefin, das nach Feinfraktionierung Sdp. 104—105,5°/8 aufweist und einen eigenartigen, an Petersilie erinnernden Geruch besitzt.

Gef. C 91,15 H 8,96

Die beiden Präparate von XIII, n = 8 stimmen in der UV-Absorption genau überein.

[55]) Chem. Fabrik **14**, 200 (1941).

Messung der Bromierungsgeschwindigkeit

Die Bromaddition wird mit dem Elko II (Zeiss-Opton) mit Filter S 49 photometrisch über die Abnahme des (Br_3^-) verfolgt. Da sich das GW zwischen Brom und Tribrom-anion unmeßbar rasch einstellt, ist die Proportionalität von ε und (Br_2) stets gesichert. Es gilt daher mit (KW) = Konzentration des Olefins:

$$k_2 t = \frac{1}{(Br_2)_o - (KW)_o} \ln \frac{(Br_2)_t \cdot (KW)_o}{(Br_2)_o \cdot (KW)_t} = \frac{\varepsilon_o}{\varepsilon_\infty \cdot (Br_2)_o} \ln \frac{\varepsilon_t(\varepsilon_o - \varepsilon_\infty)}{\varepsilon_o(\varepsilon_t - \varepsilon_\infty)}$$

Mit dem Olefin als Unterschuß-Komponente darf nämlich eingesetzt werden:

$$(KW)_o = (Br_2)_o \left(1 - \frac{\varepsilon_\infty}{\varepsilon_o}\right) \text{ und } (KW)_t = (Br_2)_o \frac{\varepsilon_t - \varepsilon_\infty}{\varepsilon_o}$$

Durch Auflösen von Brom und Natriumbromid p. a. in Leitfähigkeits-Eisessig wird eine Lösung bereitet, die in 10 ccm 1,91 mg Brom = 12,0 µMol und 50 mg Natriumbromid = 485 µMol enthält. 10 ccm dieser Lösung + 9,5 ccm Eisessig werden in der 5-cm-Küvette des Photometers thermostatisiert. Nach Ablesen der Extinktion, aus der ε_0 durch Abzug von 2,5% erhalten wird, gibt man 0,5 ccm einer Eisessig-Lösung des Olefins, die etwa 10 µMol enthält. Bei den raschen Bromierungen, etwa der von XIII, n = 6, kommt man mit der Kompensation der Extinktionsabnahme nicht nach. Hier ist es zweckmäßig, bereits vor der Olefinzugabe in einen mittleren ε-Bereich einzustellen und die Zeit vom Olefinzusatz bis zum Passieren der Nullmarke des Galvanometers mit der Stoppuhr zu messen. Die in die Tab. 7 aufgenommenen Werte sind Mittelwerte von jeweils drei bis vier unabhängigen Meßreihen. Eine gewisse Schwierigkeit liegt in der Inkonstanz des Endwertes; das 1,2-Benzo-3,4-dibrom-cyclen-(1) verbraucht nämlich langsam weiter Brom. Besonders bei den langsamen Reaktionen muß daher mit Versuch und Irrtum eine Endpunkts-Approximation vorgenommen werden. Zwei Meßreihen seien als Beispiel angeführt.

Inden (XIII, n = 5); $\varepsilon_0 = 0{,}580$.

t (sec)	5,8	10	20	30	45	60	Endwert
ε_t	0,279	0,203	0,149	0,123	0,108	0,105	0,100
$1000 \cdot k_2$	21,2	24,4	22,2	23,8	26,0	23,0	

1,2-Benzo-cycloocta-1,3-dien; $\varepsilon_0 = 0{,}556$.

t (sec)	90	150	210	270	330	390
ε_t	0,448	0,410	0,378	0,352	0,329	0,315
$1000 \cdot k_2$	0,26	0,23	0,22	0,21	0,21	0,20

t (sec)	480	600	720	1200	2400	Endwert
ε_t	0,285	0,260	0,239	0,184	0,129	0,068
$1000 \cdot k_2$	0,21	0,20	0,20	0,19	0,20	

Mittlere Ringe III

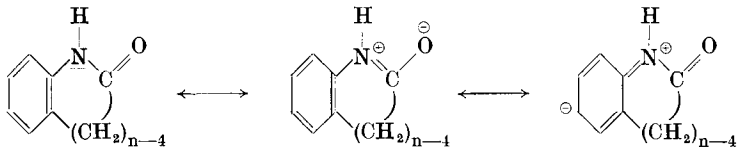
Eigenschaften und Reaktionen der 1,2-Benz-lactame

Von *Rolf Huisgen, Ivar Ugi, Heinz Brade*
und *Erich Rauenbusch*

(Mit 7 Figuren im Text)

A) Problemstellung und Modellvoraussage

Für die 1,2-Benz-lactame oder 1,2-Benzo-3-aza-cyclen-(1)-one-(4) (Formeln Ia — Ic) läßt sich im mittleren Ringgebiet eine *sterische Mesomeriehinderung* voraussehen. Wir haben hier einen Spezialfall des in der vorangehenden Mitt.[1]) formulierten Typs mit vier dreibindigen, nach gemeinsamer Bindungsebene strebenden Ringgliedern vor uns.



Ia Ib Ic

Die im Ring liegende NC-Bindung der Säureamid-Gruppe ist eine Bindung mit partiellem Doppelbindungscharakter. Die Mesomerie mit der Grenzformel Ib führt unter Aufhebung der freien Drehbarkeit zu einer *ebenen Vorzugskonfiguration*. Dank dieser Mesomerie Ia ↔ Ib sind die Bindungen des Stickstoffs, die in den Aminen nach den Ecken einer trigonalen Pyramide weisen, in den Amiden „eingeebnet". Daß die Säureamid-Gruppe streng plan gebaut ist, kann als sicheres experimentelles Ergebnis der von L. Pauling und R. B. Corey[2]) durchgeführten Röntgenstruktur-Analyse kristallisierter Peptide gelten.

Eine weitere Besonderheit des vorliegenden Systems liegt darin, daß das in Ia am Stickstoff befindliche freie Elektronenpaar nicht nur von der Carbonylgruppe, sondern auch vom aromatischen Kern in einer Mesomerie mit Grenzformeln des Types Ic beansprucht

[1]) R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz u. E. Mergenthaler, Liebigs Ann. Chem. **586**, 1 (1954).

[2]) Übersicht: R. B. Corey, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] **8**, 310 (1951); s. a. L. Pauling, R. B. Corey u. H. R. Branson, Proc. nat. Acad. Sci. USA **37**, 205 (1951).

wird. Dieses doppelte Engagement des Stickstoffes in einer Amid-Gruppe und einem Anilin-System führt notwendig zu einer Verringerung der Mesomerie-Energie in beiden Teilsystemen; weiter unten wird diese Konsequenz experimentell belegt.

Wenn nun beim Übergang in das Gebiet der mittleren Ringe zwangsläufig die coplanare Lagerung des Acyl-anilid-Systems gestört wird, dann ist es hier nicht wie bei den 1,2-Benzo-cycla-1,3-dienen[1]) möglich, zwischen ideal „harten" und ideal „weichen" Bindungen zu unterscheiden. Die Mesomerie-Energie des Anilinsystems beträgt 6–8 kcal[3]); für die Amid-Mesomerie erscheint uns ein Wert von 20 kcal vernünftig[4]). Unter Berücksichtigung dieser Relation gibt die Fig. 1 den Gang der Mesomerie-Energie bei Drehungen im Acyl-anilid-System wieder. Verdreht man die starre, eben gelagerte Amid-Gruppe gegen den Benzolkern, dann wird gemäß der rechten Hälfte der Fig. 1 der Verlust an Anilin-Mesomerie teilweise kompensiert von der Zunahme der Amid-Mesomerie. Hält man dagegen die Bindungen des Stickstoffes in der Kernebene fest und dreht nur die Carbonylgruppe innerhalb des Amid-Systems, dann bedarf diese Entkoppelung des recht großen Aufwandes der Amid-Mesomerie, nur unbedeutend vermindert um den Zuwachs an Anilin-Mesomerie (linke Hälfte der Fig. 1). Die ausgezogene Kurve, die die Änderung der gesamten Mesomerie-Energie bei den genannten Drehungsoperationen wiedergibt, zeigt das relativ *kleine Richtmoment*, das bei Drehung um die Kern-Stickstoff-Bindungsachse auftritt. Erst unter der Einwirkung recht erheblicher Torsionskräfte wird auch die NC-Bindung innerhalb der Säureamid-Gruppe auf Drehung beansprucht werden.

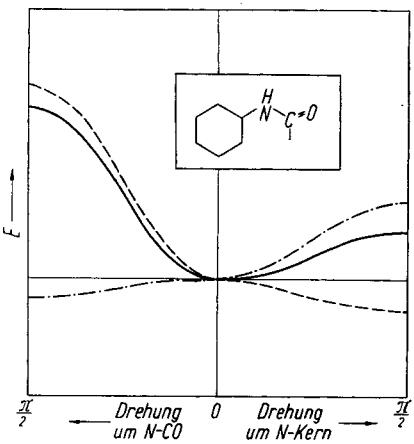


Fig. 1.
Energieverhältnisse des Acyl-anilid-Systems bei Torsion
– – – Amid-Mesomerie;
—·—·— Anilin-Mesomerie;
——— Ges. Mesomerie-Energie

[3]) Ein kritischer Vergleich des aus Basizitäts-Differenzen und aus Verbrennungswärmen ermittelten Energiebetrags findet sich bei F. Klages, Chem. Ber. **82**, 358 (1949).

[4]) L. Pauling gibt in "Nature of the Chemical Bond", 138 (1940) 21 kcal an; später rechnen L. Pauling et al.[2]) sogar mit einem Wert von 30 kcal.

Die Fig. 2 und 3 zeigen Molekül-Modelle für I, n = 6 und n = 9 aus Stuart-Briegleb-Kalotten. Im Hydro-carbostyril (I, n = 6) liegt das Acyl-anilid-System, wenn man eine kleine, durch das Auftreten zweier aliphatischer Kohlenstoffatome bedingte Abweichung vernachlässigt, praktisch in einer Ebene. Für das 1,2-Benzo-cyclooctenon-isoxim (I, n = 9), das neungliedrige Benz-lactam, ergibt

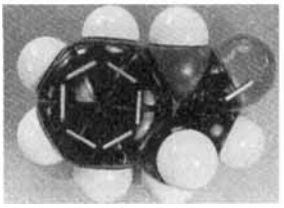


Fig. 2
Kalotten-Modell von I, n = 6

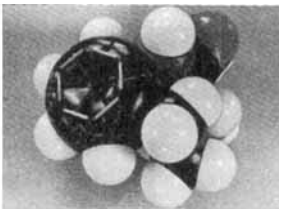


Fig. 3
Kalotten-Modell von I, n = 9
(Die Polymethylenkette ist nach hinten gewendet)

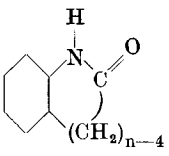
das Kalottenmodell nahezu senkrecht aufeinander stehende Bindungsebenen für aromatischen Kern und Amid-Gruppe, wenn man die gesamte Winkelabweichung zu Lasten der Kern-Stickstoff-Bindung gehen läßt.

Die Messung physikalischer Eigenschaften und chemischer Reaktionen ermöglicht in der homologen Reihe der Benz-lactame sehr detaillierte Aussagen über den räumlichen Bau.

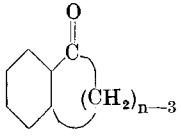
B) Darstellung der Benz-lactame

Neben Oxindol als I, n = 5 wurde, um keiner Täuschung durch etwaige Reaktionen in der 2-Oxy-indol-Formel zu unterliegen, auch das 3,3-Dimethyl-oxindol[5]) (III) geprüft. Beide Körper verhielten sich in allen untersuchten Eigenschaften und Reaktionen gleichartig; Oxindol liegt in der Konstitution I vor.

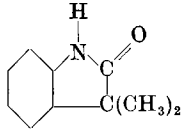
Die Benz-lactame mit n = 6—9 wurden aus den Ringketonen II durch Beckmannsche Umlagerung resp. K. F. Schmidtsche Reaktion bereitet. Beide Reaktionen zeigen eine interessante Abhängigkeit von der Ringgröße. Während die Reaktion mit Stick-



I



II



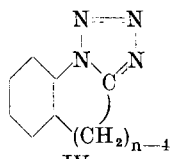
III

[5]) K. Brunner, Mh. Chem. **18**, 95 (1897).

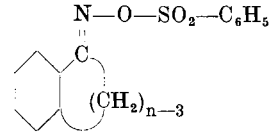
stoffwasserstoffsäure und Schwefelsäure nach K. F. Schmidt[6]) recht glatt α-Indanon und α-Tetralon in I, n = 6 und n = 7 überzuführen gestattet, tritt das Benzo-suberon (II, n = 7) sofort mit 2 Mol Stickstoffwasserstoffsäure unter Bildung des Tetrazols IV, n = 8 in Reaktion, wie jüngst beschrieben[7]); bei langsamem Eintropfen der HN_3-Lösung konnte I, n = 8 in bescheidener Ausbeute neben dem Tetrazol-Abkömmling gefaßt werden. Beim 1,2-Benzocyclooctenon-(3) (II, n = 8) tritt die Bildung des Tetrazol-Körpers IV, n = 9 noch stärker in den Vordergrund.

Bei der Darstellung des Homo-hydro-carbostyrils aus α-Tetralon läßt sich übrigens das unbequeme Arbeiten mit freier Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform[8]) vermeiden. Der Umsatz des Ketons mit Natriumazid und Schwefelsäure in Eisessig liefert 80% des Benz-lactams I, n = 7. Die Reaktion mit dem Keton genießt also einen Vorrang vor dem Abbau der Essigsäure.

Bei der Beckmann-Umlagerung erweist sich das α-Indanonoxim als besonders reaktionsträge; die Literatur verzeichnet nur sehr bescheidene Erfolge[9]). In Anbetracht der relativ leichten Hydrolysierbarkeit der höheren Benz-lactame bedienten wir uns zur Beckmann-Umlagerung der von A. Werner und A. Piguet[10])



IV



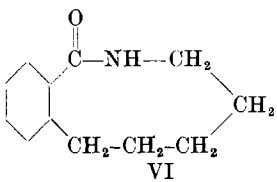
V

eingeführten Aryl-sulfon-ester-Methode. Erwärmen des α-Tetralonoxim-benzolsulfonats (V, n = 6) mit wäßriger Natriumacetat-Lösung ermöglicht eine fast 70-proc. Überführung in das Isoxim I, n = 7. Im Falle des Benzo-suberon-oxims vollzieht sich die Umlagerung schon bei der Bereitung des Oxim-sulfonats V, n = 7 in kaltem wäßrigen Aceton. Beim Umsatz des Oxims mit Benzolsulfochlorid in kaltem Pyridin erhält man 90% d. Th. vom Isoxim I, n = 8, dessen Konstitution schon früher bewiesen wurde[7]).

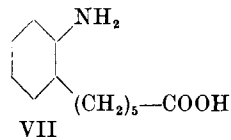
Die beiden stereoisomeren Oxime des Benzo-cyclooctenons[1]) zeigen in der Neigung ihrer Sulfonate zur Beckmann-Umlagerung einen bemerkenswerten Unterschied. Das labile, höherschmelzende Oxim liefert mit Benzol-sulfochlorid in Pyridin nahezu quantitativ das Lactam I, n = 9; die große RG der Umlagerung vereitelt die

[6]) H. Wolff, Organic Reactions **III**, 307.
[7]) R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **574**, 171 (1951).
[8]) L. H. Briggs u. G. C. de Ath, J. chem. Soc. [London] **1937**, 456.
[9]) F. S. Kipping, J. chem. Soc. [London] **65**, 480 (1894).
[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4295 (1904).

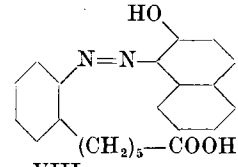
Isolierung des Oxim-benzolsulfonats (V, n = 8). Die gleiche Behandlung des stabilen Oxims (Schmp. 86°) führt neben wenig Isoxim in 70-proc. Ausbeute zu einem Oxim-benzolsulfonat. Es bedarf längeren Erwärmens dieses Sulfonats in Alkohol, um die langsame Beckmann-Umlagerung zu erzwingen, die zum gleichen Isoxim I, n = 9 führt. Rasch und vollständig gestattet ätherische Salzsäure die Überführung dieses isolierbaren Oxim-sulfonats in das Isoxim. Die Versuche, aus dem stabilen Oxim-benzolsulfonat ein isomeres Benz-lactam VI zu erhalten, schlugen fehl; offensichtlich ist die Stereoisomerisierung des stabilen Sulfonats — die Säurekatalyse steht im Einklang mit dieser Deutung — mit anschließender Beckmann-Umlagerung zu I, n = 9 rascher. Zum Konstitutionsbeweis wurde das bei 142° schmelzende Lactam I, n = 9 sauer gespalten zu VII, diazotiert und mit β-Naphthol zum Azofarbstoff VIII gekuppelt. Als Anilin-Derivat weist sich die Säure VII auch in der Lichtabsorption aus, die der des o-Toluidins entspricht.



VI

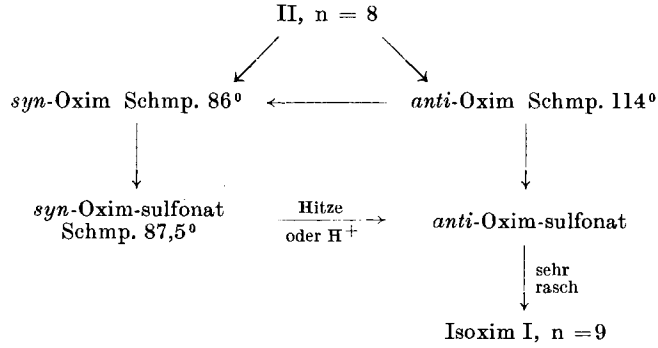


VII



VIII

Nach den Erfahrungen über den räumlichen Ablauf der Beckmannschen Umlagerung[11]) darf man dem Oxim vom Schmp. 114° und seinem umlagerungsbereiten Oxim-sulfonat die *anti*-Konfiguration[12]) zuordnen. Das folgende Schema faßt die Beziehungen zusammen:



[11]) J. Meisenheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 3206 (1921); Liebigs Ann. Chem. **446**, 205 (1926); A. H. Blatt, Chem. Reviews **12**, 215 (1933); B. Jones, ib. **35**, 335 (1944).

[12]) Die Symbole *syn* und *anti* beziehen sich auf die relative Lage von Oximhydroxyl und Benzolkern.

Der Versuchsteil gibt eine Routine-Methode an, um das bei der Oximierung von II, n = 8 anfallende Gemisch von Stereoisomeren mit guter Ausbeute in I, n = 9 überzuführen. Die Wärmeempfindlichkeit dieses Lactams glauben wir, mit dessen Bereitschaft zur Polykondensation in Zusammenhang bringen zu dürfen.

C) Die Lichtabsorption der Benz-lactame

Das UV-Spektrum des Acetanilids zeigt eine für das konjugierte System charakteristische breite Bande mit Maximum bei 242 mμ (ε = 14200 in Alkohol), die im Hydrocarbostyril (I, n = 6) etwas bathochrom verschoben erscheint. Oxindol und 3,3-Dimethyl-oxindol weisen das Maximum an der gleichen Stelle wie I, n = 6 auf, jedoch ist die Extinktion geringer. Wenn sich das für den Eintritt in das Gebiet der mittleren Ringe vorauszusagende Verlassen der gemeinsamen Bindungsebene vornehmlich in einer Entkoppelung von Kern und Amid-Gruppe auswirkt, dann ist ein successiver Übergang in das Benzol- resp. o-Xylol-Spektrum zu erwarten, was einer Verlagerung der Absorption ins Kurzwellige gleichkommt. Eine Torsion innerhalb der Säureamid-Gruppe sollte sich in einer Angleichung an das Spektrum des o-Toluidins (λ_A = 285 mμ mit ε_A = 2000; λ_B = 235 mμ mit ε_B = 9000) äußern; die Extinktion der A-Bande sollte auf Kosten der B-Bande steigen bei nur geringer hypsochromer Verlagerung der ersten.

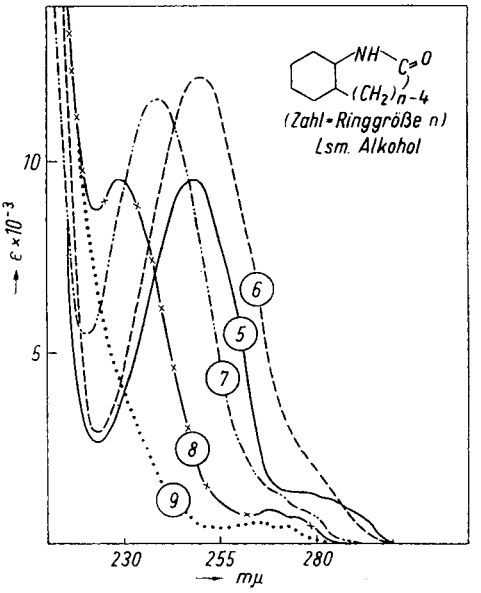


Fig. 4

Ein Blick auf die Absorptionsspektren der Benz-lactame[13]) (Fig. 4) läßt keinen Zweifel daran, daß sich die Torsion ganz im ersterwähnten Sinne auswirkt; die wesentlich weichere Kern-Stickstoff-Bindung wird von der *Konjugationsschwächung* betroffen. Mit dem Einschieben weiterer Methylengruppen in den Ring des Hydrocarbostyrils wandert die Acylanilid-Bande bei abnehmender

[13]) Herrn Dr. H. Dannenberg und Herrn Dipl.-Chem. W. Steidle, MPI für Biochemie, Tübingen, verdanken wir die ersten Aufnahmen dieser Spektren; der Teil unterhalb 220 mμ wurde von Herrn Dr. H. Walz gemessen.

Extinktion in 10 mμ-Schritten ins Kurzwellige. Bei I, n = 9 ist die Bande verschwunden; sie erscheint verschmolzen mit dem Steilabfall eines kurzwelligen Maximums. Das Spektrum des neungliedrigen Benz-lactams entspricht weitgehend dem des *Tetralins*[1]), also eines Benzolabkömmlings, der nicht länger Konjugationsbeziehungen zur Seitenkette unterhält. Das Maximum bei 265 mμ (ε = 450) ist der „Benzolanregung" des Tetralins im gleichen Bereich gleichzusetzen. Lediglich ein bei 230 mμ liegender Buckel im Abfall der kurzwelligen Bande deutet noch auf einen Rest der Acylanilid-Absorption hin.

Die spektralen Auswirkungen der sterischen Mesomeriehinderung im mittleren Ring stimmen hier mit dem S. 3 skizzierten „Regelfall" genau überein. Die Verdrehung der Amidgruppe gegen den Kern schränkt die Bedeutung der nach Ic konstituierten polaren Grenzformeln stark ein. Die Mesomerie im spektralen Anregungszustand wird davon noch stärker betroffen als die des Grundzustandes, was eine Erhöhung der spektralen Anregungsenergie, also Verschiebung der Absorption nach kurzen Wellen zur Folge hat.

Einen analogen hypsochromen Effekt beobachteten übrigens schon B. Witkop, J. B. Patrick und M. Rosenblum[13a]) bei Benzlactamen des mittleren Ringgebietes, die noch zusätzlich eine Keto-Gruppe tragen.

D) Die Geschwindigkeit der Brom-Substitution

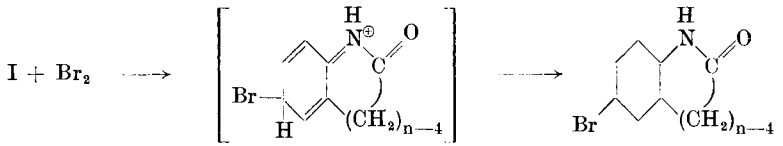
In der vorangeh. Mitt.[1]) wurde der Einfluß der sterischen Mesomeriehinderung im mittleren Ring auf die Reaktivität der betreffenden Moleküle dargelegt. Da es sich dabei um *Reaktionen an Gliedern des mittleren Ringes* handelte, muß man dabei zusätzlich mit den Sondereffekten gesättigter Verbindungen dieses Ringgebiets[14]) wie etwa der *Pitzer-Spannung* rechnen. Erst recht bunt und manchmal unübersichtlich wird das reaktive Bild durch das Hinzutreten *unterschiedlicher räumlicher Voraussetzungen* für die Annäherung des Reaktionspartners. Schon die Betrachtung der Kalotten-Modelle lehrt, daß reaktive Gruppen in mittleren Ringen viel stärker räumlich abgeschirmt zu sein pflegen als in gewöhnlichen Ringen. Dieser sich auf die Wahrscheinlichkeit des Reaktionsereignisses auswirkende Faktor, auf den wir den alten Begriff des *Ortho-Effektes* begrenzt sehen möchten, ist in seiner Größe am schwersten abzu-

[13a]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 2641 (1951); s. a. B. Witkop u. S. Goodwin, ib. **75**, 3371 (1953). Die Autoren beobachteten auch einen Einfluß der Ringgröße auf die Richtung der basenkatalysierten Camps-Kondensation.

[14]) V. Prelog, J. chem. Soc. [London] **1950**, 420; H. C. Brown u. M. Borkowski, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1894 (1952).

schätzen[15]). Es erscheint daher wünschenswert, den Einfluß der Mesomeriehinderung im mittleren Ring über eine *Fernwirkung* in einem Teil des Moleküls zu untersuchen, in dem sich sämtliche Störungen durch Ortho-Effekt, Pitzer-Spannung usw. nicht länger bemerkbar machen können. Wir sind der Meinung, daß die Geschwindigkeit der Bromsubstitution der Benz-lactame von der sterischen Mesomeriehinderung „in Reinkultur" diktiert wird.

Bei der Halogenierung des aromatischen Kerns als elektrophiler Substitution wird bekanntlich ein kationischer Übergangszustand durchlaufen, in dessen Grenzformel die o- resp. p-Stellung zum eintretenden Substituenten Träger eines Elektronen-Sextetts ist[16]). Wenn ein Erstsubstituent die positive Ladung *ohne Octettverletzung* zu übernehmen vermag, hat dies eine Senkung des Energieniveaus des Übergangszustandes zur Folge. Daß Acetanilid $2{,}1 \cdot 10^8$-mal rascher durch Brom substituiert wird als Benzol selbst[17]), illustriert die Bedeutung der IX analogen Grenzformel für den Übergangszustand.



Im Hydrocarbostyril (I, n = 6) lenkt und begünstigt die Acylamino-Gruppe die elektrophile Substitution entsprechend. Mit der Verdrehung der Amidgruppe gegen den Kern wird die Ausbildung der Kern-Stickstoff-Doppelbindung in IX zunehmend schwieriger. Die Abnahme des Gewichtes der Grenzformel IX am Übergangszustand der Bromierung muß sich beim Eintritt in das mittlere Ringgebiet in einem Anwachsen der Aktivierungsenergie äußern. Mit anderen Worten: Der die elektrophile Substitution erleichternde positive mesomere Effekt der Acylamino-Gruppe geht bei der Verdrehung gegen den Kern verloren! Da sich die Bromsubstitution

[15]) Der Einfluß der sterischen Mesomeriehinderung kann durch die genannte Art von Ortho-Effekt sogar überspielt werden. Nach U. Rietz, Dipl.-Arbeit 1953, tritt das 1,2-Naphtho-cyclooctenon, in dem sich die Carbonylgruppe an der Naphthalin-α-Position findet, kaum noch mit Keton-Reagentien in Wechselwirkung; die Mesomeriehinderung macht hier die Carbonylgruppe „aliphatisch", sollte also zur RG-Steigerung führen. Vgl. in diesem Zusammenhang die Semicarbazonbildungs-RG der Benzo-cyclenone[1]).

[16]) G. W. Wheland, J. Amer. chem. Soc. **64**, 900 (1942); E. D. Hughes u. C. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] **1941**, 608; F. Seel, Ang. Chem. **60**, 300 (1948).

[17]) P. W. Robertson, P. B. D. de la Mare u. B. E. Swedlund, J. chem. Soc. [London] **1953**, 782.

der Benz-lactame in der p-Stellung zum Stickstoff, also weit entfernt von Acylamino-Gruppe und mittlerem Ring abspielt, ist ein wesentlicher Einfluß der Ringgröße auf das PZ-Glied der Arrhenius-Gleichung, in das Entropie- und Stoß-Faktoren eingehen, nicht zu erwarten.

Die Benz-lactame wurden in reinem Eisessig bei 22° unter Zusatz von Kaliumacetat bromiert, wobei die Abnahme der Bromkonzentration photometrisch verfolgt wurde. Die sich bei dieser Methode bietende Variationsmöglichkeit in Schichtdicke und Konzentration war in Anbetracht der großen Unterschiede in den RG-Konstanten von Vorteil. Die bimolekularen RG-Konstanten der Tab. 1 erheben nur als Relativwerte Anspruch auf Exaktheit, da mehrere Faktoren die Absolutmessung erschweren.

Für derartige Brom-Substitutionen findet man häufig gebrochene Reaktionsordnungen; bei der Bromierung des Acetanilids steigt die Ordnung in Abhängigkeit von der Konzentration von 2 auf 3[18]). Für die Bromsubstitution des Hydrocarbostyrils ergab sich unter unseren Bedingungen die Ordnung 2,2 (1 bezügl. des Benzlactams, 1,2 in Brom; siehe Fig. 7). Das im Zuge der Reaktion entstehende Brom-anion bindet überschüssiges Brom zum Tribrom-anion, das im Gegensatz zum freien Brom nicht mehr zur elektrophilen Substitution befähigt ist[19]). Dieser Verminderung der Konzentration des aktiven Agens trägt die jodometrische Verfolgung[20]) der Bromierungsgeschwindigkeit nicht Rechnung. Bei der photometrischen Messung liegt der Fehler in umgekehrter Richtung. Die Extinktion des Tribrom-anions ist bedeutend kleiner als die des Brom-Moleküls. Die Extinktionsabnahme eilt daher in der ersten Hälfte der Reaktion der wirklichen Substitutionsgeschwindigkeit voraus. Eine rechnerische Berücksichtigung des Gleichgewichtes

$$Br_2 + Br^- \rightleftarrows Br_3^-$$

erscheint recht umständlich, da die GW-Konstante konzentrationsabhängig ist[21]), vermutlich infolge Bildung höherer Perbromide.

Tab. 1

Acyl-anilid	n	$k_2 \cdot 10^3$ (sec^{-1})	k_{rel}
3,3-Dimethyl-oxindol	5	300	12,5
Hydrocarbostyril	6	37	1,5
Homo-hydrocarbostyril	7	5,8	0,24
Benzo-suberon-isoxim	8	0,78	0,033
Benzo-cyclooctenon-isoxim	9	0,0079	0,00033
Acetanilid	—	24	1
Acet-o-toluidid	—	6,5	0,27

[18]) P. W. Robertson, P. B. D. de la Mare u. W. T. G. Johnston, J. chem. Soc. [London] **1943**, 276.

[19]) A. E. Bradfield, B. Jones u. K. J. P. Orton, J. chem. Soc. [London] **1929**, 2810.

[20]) Siehe Fußnote 18; die Autoren bedienen sich eines Näherungsverfahrens zur Ermittlung von k, wobei nur die ersten 20% der Reaktion zur Auswertung gelangen.

[21]) W. J. Jones, J. Chem. Soc. [London] **99**, 392 (1911).

Wir haben uns daher mit einem graphischen Näherungsverfahren begnügt. Jeder experimentellen RG-Kurve wurden etwa zwanzig Meßpunkte zugrunde gelegt. Unter besonderer Berücksichtigung der ersten 4—6 Punkte haben wir die RG-Konstante derjenigen bimolekularen Reaktion ermittelt, die in der Startgeschwindigkeit mit der experimentellen Kurve übereinstimmt. Die k_{rel}-Werte der Tab. 1 beziehen sich auf die Basis k_2 (Acetanilid) = 1.

Im Einklang mit der Modell-Voraussage sehen wir den Übergang zum mittleren Ring von einem Absinken der RG-Konstante der Bromsubstitution um nicht weniger als *fünf Zehnerpotenzen* begleitet. Wie die Fig. 5 zeigt und auch die UV-Spektren lehrten, schreitet die Entkoppelung von Kern- und Amid-Gruppe zwischen dem acht- und neungliedrigen Benz-lactam besonders stark fort. Der 6 Zehnerpotenzen betragende Unterschied in den Halogenierungskonstanten des Acetanilids und Äthylbenzols[17]) wurde in Fig. 5 aufgenommen. Der Versuchung, aus diesen Zahlenwerten Angaben für den Verdrehungswinkel in der Benz-lactam-Reihe herzuleiten, möchten wir nicht nachgeben. Die Verhältnisse bei offenkettigen Verbindungen und unserer cyclischen Reihe sind nicht streng vergleichbar; wir glauben sogar, daß die Übereinstimmung der RG-Konstanten des Acetanilids und Hydrocarbostyrils eine zufällige ist. Die Benz-lactame sind in bezug auf das Amid-System *cis*-konfiguriert (s. S. 44), während Acetanilid eine *trans*-Amid-Gruppe enthält. Beim Acetanilid mit seiner beweglichen Seitenkette, nicht aber beim starren Benz-lactam wird sich die Entropie-Änderung auf die Bildungs-RG des Übergangszustandes IX auswirken. Außerdem läßt sich der Einfluß der entkoppelten Amidgruppe auf die Substitutionsbereitschaft des Kerns nicht sicher abschätzen.

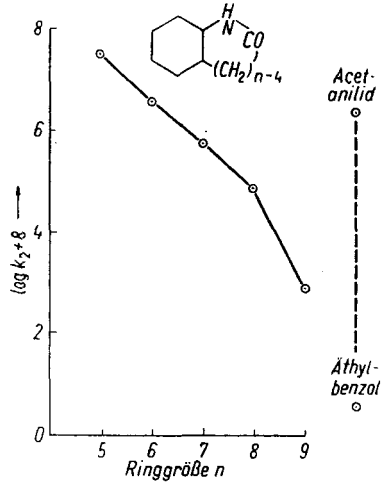


Fig. 5
Bromierung in Eisessig bei 22°

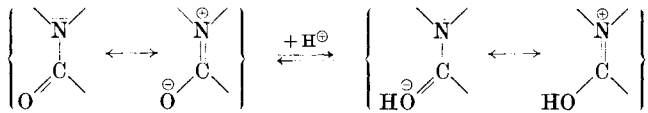
Die Untersuchung des Bromierungsproduktes des Benzo-cyclooctenon-isoxims (I, n = 9) sollte lehren, ob der weitgehend entkoppelten Amidgruppe hier überhaupt noch eine lenkende Wirkung auf die Substitution zukommt. Als Modellsubstanz wurde zunächst im kristallisierten x-Brom-benzo-suberon-isoxim (X, n = 8) mit Salzsäure der Lactamring geöffnet. Nach der reduktiven Desaminierung über die Diazoverbindung mit unterphosphoriger Säure wurde mit alkalischem Permanganat die Seitenkette aboxydiert. Die dabei

erhaltene m-Brom-benzoesäure erlaubt den Rückschluß auf die Konstitution X, n = 8 des Bromlactams[22]). Ausgehend vom Benzlactam mit neungliedrigem Ring wurde die gleiche Reaktionsfolge durchgeführt, wobei auf jegliche Reinigung der Zwischenstufen verzichtet wurde, um nicht im Falle eines Isomeren-Gemischs eine Auslese vorzunehmen. Die vierstufige Folge lieferte 43% d. Th. an Brombenzoesäure, die sich als reines m-Isomeres erwies. Dieses Ergebnis gestattet den Schluß, daß sich die Methylengruppe des Benzlactams, wenn überhaupt, dann in ganz untergeordnetem Maß an der Lenkung des Substituenten-Eintritts beteiligt; offensichtlich dominiert die Acylamino-Gruppe auch im neungliedrigen Lactamring noch im Orientierungsvermögen.

Der eine Zehnerpotenz betragende Unterschied der Bromierungskonstanten des fünf- und sechsgliedrigen Benzlactams dürfte auf einer Sonderstellung des ersteren beruhen. Die Bromsubstitution wird im Fünfring u. E. durch eine sterische Mesomeriehinderung gefördert, die aber ganz anderer Natur ist als die im mittleren Ring beobachtete. Im Oxindol (I, n = 5) liegt das Acylanilid-System zwar streng in einer Ebene; die mit dem engen Ring verbundene Abweichung vom idealen Bindungswinkel (S. 15) hindert die Amid-Mesomerie an der vollen Entfaltung. Da der Übergangszustand IX der Bromsubstitution in jedem Fall mit einem Verlust an Amid-Mesomerie erkauft werden muß, ist im Falle von I, n = 5 der Verlustposten in der Energiebilanz der Aktivierung kleiner; das kommt einer größeren RG-Konstanten der Bromierung gleich.

E) Die Basizitätskonstanten der Benz-lactame

Das Salzbildungsvermögen der Säureamide bei der Behandlung mit starken Säuren hat bislang nur wenig Beachtung gefunden. Basizitätsmessungen an einer größeren Zahl von Säureamiden haben keinen Zweifel daran gelassen, daß die Proton-Addition nicht am Stickstoff, sondern *am Carbonyl-Sauerstoff* zu XI stattfindet[23]).



XI

[22]) Der Schluß ist nicht eindeutig, da auch das Ergebnis der o-Lenkung zu m-Brom-benzoesäure führen muß. Erfahrungsgemäß ist aber die p-Substitution des Acetanilids stark bevorzugt. Im vorliegenden Falle interessiert auch die Unterscheidung des zur Amidgruppe o- und p-bromierten Produktes gar nicht, da beide vom lenkenden Einfluß des Erstsubstituenten zeugen.

[23]) H. Brade, Diss. München 1953; die Ergebnisse werden demnächst veröffentlicht.

Eine Anlagerung am Stickstoff ist auch energetisch ungünstig, da sie mit einer Vernichtung der Amidmesomerie verbunden wäre; das Kation XI ist wie das Amid selbst mesomeriestabilisiert. Ein Blick auf die Grenzformeln lehrt, daß der Übergang des Amids in die Kationsäure XI von einer Zunahme des Doppelbindungscharakters der CN-Bindung begleitet ist.

Die Neigung der Amide zur Protonaufnahme am Sauerstoff wird mit der Bereitschaft des Stickstoffs, ein Elektronenpaar zur Verfügung zu stellen, also mit der Basizität des Stickstoffs, parallel gehen. Eine Inanspruchnahme des freien Elektronenpaars am Stickstoff durch anderweitige Koppelung verringert somit die Basizität der Amide. Darüber hinaus wirkt sich aber auch eine Winkelverdrehung innerhalb der Amidgruppe, also eine Schwächung der Amid-Mesomerie, basizitätsvermindernd aus. *Die Basizitätskonstanten der Amide liefern letztlich ein Maß für den Doppelbindungscharakter der Carbonylgruppe*[24]).

Aus dem oben erörterten Grund sind die Acylanilide um etwa zwei pK-Einheiten schwächere Basen als die Acylderivate aliphatischer Amine. In der Reihe der Benzlactame ist beim Übergang von den gewöhnlichen zu den mittleren Ringen folglich mit einem Ansteigen der Basizität zu rechnen. Die Beanspruchung des freien Elektronenpaars am Stickstoff seitens des Benzolkerns geht nämlich mit dem Herausdrehen der Amidgruppe aus der Kernebene zurück, was eine Stärkung der Amid-Mesomerie (Fig. 1), mithin Abnahme des Doppelbindungscharakters der Carbonylgruppe zur Folge hat.

Da die Acylanilide schwächere Basen als Wasser sind, werden die Messungen in Eisessig durchgeführt, dessen Eigenbasizität um sieben pK-Einheiten geringer ist als die des Wassers. Die von N. F. Hall und J. B. Conant[25]) eingeführte potentiometrische Titration mit Perchlorsäure in Eisessig liefert die auf Eisessig bezogenen Basizitätskonstanten, die mittels eines empirischen Umrechnungsfaktors[26]) in die thermodynamische Skala transformiert werden können. Während diese Methode bei den aliphatischen Lactamen sichere und reproduzierbare Werte ergab[23]), sind bei den schwächer basischen Benz-lactamen die mit der Vernachlässigung der Acetolyse und der Aktivitätskoeffizienten eingeschleppten Fehler nicht mehr tragbar. Es wurde daher der Indikator-Methode[27]) der Vorzug gegeben vor allem, nachdem H. Lemaire und H. J. Lucas[23]) im 4-Chlor-2-nitranilin einen in seinem pK_s-Wert für unsere Messungen günstigen Indikator

[24]) Ausgehend von der neutralen Grenzformel des Säureamids erlangt die CN-Bindung durch Beteiligung der zwitterionischen Formel einen partiellen Doppelbindungscharakter, die Carbonyl-Gruppe einen entsprechenden partiellen Einfachbindungs-Charakter; in beiden Fällen handelt es sich um gebrochene Bindungsordnungen.

[25]) J. Amer. chem. Soc. **49**, 3047, 3062 (1927); N. F. Hall u. T. H. Werner, ib. **50**, 2367 (1928).

[26]) N. F. Hall, J. Amer. chem. Soc. **52**, 5115 (1930).

[27]) L. P. Hammett u. A. J. Deyrup, J. Amer. chem. Soc. **54**, 2721, 4239 (1932); L. P. Hammett u. M. A. Paul, ib. **56**, 827 (1934); **58**, 2182 (1936).

[28]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 5198 (1952).

fanden. In Eisessig-Perchlorsäure werden die Säure-Basen-GW von Indikator In und Benz-lactam L durch das Acetacidium-ion gekoppelt. Für die auf Eisessig bezogenen Aciditätskonstanten der Kationsäure des Lactams gilt:

$$K_L^{HOAc} = \frac{(L)\ (InH^+)}{(LH^+)\ (In)}\ K_{In}^{HOAc}$$

Der Ersatz der Aktivitäten durch die Konzentrationen ist erlaubt, da innerhalb des Debye-Hückel-Gebietes der Aktivitätskoeffizient für Ionen gleicher Wertigkeit gleich groß und für Neutralmoleküle = 1 ist. Da nur der freie Indikator gefärbt, sein Kation farblos ist, lassen sich (In) und (InH^+) unter Berücksichtigung der bekannten Gesamtkonzentration $(In)_0$ photometrisch ermitteln. Es gilt dann

$$(LH^+) = (HClO_4) - (InH^+) - (AcOH_2^+)$$
$$= (HClO_4) - (In)_0 + (In) - K_{In}^{HOAc}\ \frac{(In)_0 - (In)}{(In)}$$

und für $(L) = (L)_0 - (LH^+)$;

die Umrechnung in die thermodynamische Skala ist über die Hammettsche Aciditätsfunktion H_0 möglich[29]), wobei sich ergibt:

$$pK_s = -3{,}88 + \log \frac{(In)\ (LH^+)}{(InH^+)\ (L)} + 2{,}94.$$

Die Konstante —3,88 wurde von Lemaire und Lucas[28]) übernommen; 2,94 ist der in guter Übereinstimmung mit diesen Autoren gefundene pK_s (Eisessig) des Indikators.

Tab. 2

Benz-lactam	n	pK_s
3,3-Dimethyl-oxindol	5	—2,66
Oxindol	5	—2,37
Hydrocarbostyril	6	—1,76
Homo-hydrocarbostyril	7	—1,53
Benzo-suberon-isoxim	8	—0,98
Benzo-cyclooctenon-isoxim	9	—0,97

Die Tab. 2 zeigt das erwartete Ansteigen der Basizität beim Eintritt in das mittlere Ringgebiet. Um keinem Fehlschluß zu unterliegen, haben wir die Basizitäten der einfachen aliphatischen Lactame[23]) in den Vergleich einbezogen; die Abhängigkeit von der Ringgröße ist dort aber klein, wobei der fünf- und sechsgliedrige Ring die Extremwerte nach unten und oben aufweisen. Die Basizitätszunahme der Benz-lactame mit steigender Ringgröße muß also mit dem Ansteigen der Amid-Mesomerie (Fig. 1) *als Folge der Torsion* zusammenhängen. Auch beim neungliedrigen Benz-lactam

[29]) L. P. Hammett, Physical Organic Chemistry 1940, 251.

bleibt aber die Basizitätskonstante noch um 1,3 Einheiten der pK-Skala hinter der des aliphatischen Lactams gleicher Ringgröße zurück.

Auffallend ist die praktisch gleiche Basizität von acht- und neungliedrigem Benz-lactam. Wiesen doch die UV-Spektren und Bromierungsdaten auf ein besonders starkes Fortschreiten der Kern-Stickstoff-Entkoppelung bei diesem Sprung hin! Wir sind der Meinung, daß sich beim Übergang vom acht- zum neungliedrigen Lactamring zwei die Carbonylbindung beeinflussende Faktoren die Waage halten. Im Neunring sind die die coplanare Lagerung störenden Drehkräfte so stark, daß auch die Amidgruppe selbst *nicht länger als starr* betrachtet werden kann. Die Vermehrung der negativen Ladung auf dem Carbonyl-Sauerstoff mit zunehmender Kern-N-Entkoppelung wird offensichtlich eben kompensiert durch den mit der *leichten Verdrehung innerhalb der Amidgruppe* verbundenen Gewichtsverlust der polaren Amid-Grenzformel. Daß es sich bei dieser Deutung nicht um eine adhoc-Konstruktion handelt, unterstreichen die in Fig. 6 den Basizitätskonstanten gegenübergestellten Schwingungszahlen der infraroten Carbonyl-Valenzschwingung der Benz-lactame[30]). Die Kraftkonstante der Carbonyl-Schwingung hängt in bekannter Weise von deren prozentualem Doppelbindungscharakter ab, derart, daß mit einer Abnahme des Doppelbindungscharakters ein Absinken der Schwingungsfrequenz verbunden ist. *Basizität und Schwingungsfrequenz müssen daher*, der Fig. 6 entsprechend, *völlig symbath verlaufen*, da beide ein quantitatives Maß für den Doppelbindungscharakter der Carbonyl-Gruppe abgeben (s. S. 41). Auch das Schwingungszahl-Kriterium spricht hier für den gleichen Zustand der Carbonylbindung im acht- und neungliedrigen Benzlactam.

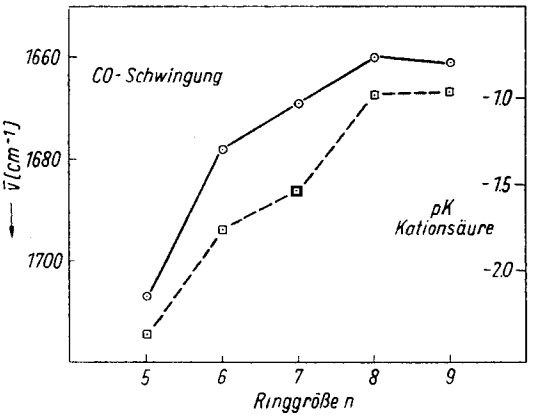


Fig. 6

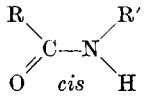
Der besonders hohe Doppelbindungscharakter der Carbonylgruppe in den fünfgliedrigen Benz-lactamen darf wieder als Folge der Schwächung der

[30]) Herrn Dr. U. Schiedt, Tübingen, sei für die freundliche Aufnahme der IR-Spektren bestens gedankt.

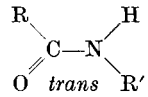
Amid-Mesomerie durch Winkelpressung (S. 15) betrachtet werden. Hydrocarbostyril (I, n = 6) ist erheblich schwächer basisch als Acetanilid, das offenkettige Analogon mit $pK_s = -0{,}96$[28]). Für die höhere Basizität des Acetanilids könnte neben der transkonfigurierten Amidgruppe ein Entropie-Faktor verantwortlich sein: Die Kern-Stickstoffbindung verliert bei der Proton-Addition am Carbonyl-Sauerstoff an Doppelbindungscharakter; die Verminderung des Richtmoments ist einer erleichterten Rotation eben dieser Bindung gleichzusetzen.

F) Die Konfiguration der Amidgruppe des Benzo-cyclooctenon-isoxims

Der hohe Doppelbindungscharakter der CN-Bindung der Säureamide hat eine Drehbarkeitseinschränkung zur Folge und führt bei am Stickstoff monosubstituierten Säureamiden zu zwei Plankonfigurationen. Unterschiedliche Polaritäten der Bindungen N—H und N—R′ lassen ein verschiedenes Energieniveau der Formeln XII und XIII, mit *cis* und *trans* gekennzeichnet, voraussehen. Der Nachweis



XII



XIII

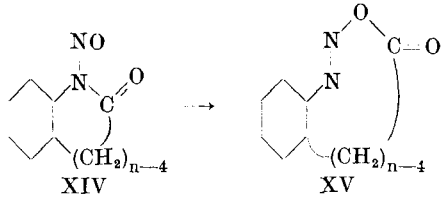
der *trans*-Konfiguration in kristallisierten Peptiden[2]) läßt auf deren energetische Bevorzugung schließen. Die *cis*-Konfiguration kann durch Einbau der Amidgruppe in einen kleinen Ring erzwungen werden[31]). So ist etwa im Hydrocarbostyril prinzipiell nur die *cis*-Anordnung des Säureamids möglich. Macht man den Ring successive größer, so gelangt man an eine Schwelle, von der ab jetzt das energieärmere *trans*-Amidsystem spannungsmäßig möglich ist. Bei den einfachen aliphatischen Lactamen liegt diese Schwelle zwischen dem neun- und zehngliedrigen Ring[23]). Für das Benzo-cyclooctenon-isoxim (I, n = 9) gestattet das Kalottenmodell keine konfigurative Entscheidung, da sowohl *cis*- als auch *trans*-Form spannungsfrei möglich sind.

Einer eleganten Methode zur Konfigurationsermittlung von Säureamiden bedienten sich R. Huisgen und J. Reinertshofer[32]). Die aus Lactamen leicht erhältlichen N-Nitroso-lactame zeigen in der Geschwindigkeit der spontanen, innermolekularen Umlagerung zum reaktionsfreudigen Diazoester eine charakteristische Abhängigkeit von der Ringgröße. Der sich zwischen dem Neun- und Zehnring vollziehende Wechsel von der erzwungenen *cis*- zur bevorzugten *trans*-Konfiguration des Nitroso-amid-Systems verrät sich dabei

[31]) R. Huisgen u. J. Reinertshofer, Z. Naturforsch. **6b**, 395 (1951).
[32]) Liebigs Ann. Chem. **575**, 197 (1952).

in einem Absinken der RG-Konstanten um mehr als zwei Zehnerpotenzen.

Die Umlagerungsgeschwindigkeit der Nitroso-benz-lactame (XIV) zu cyclischen Aryl-diazoestern XV wurde über die Azokupplung mit β-Naphthol bereits für XIV, n = 7 und 8 photometrisch gemessen[33]). Wenn I, n = 9 *cis*-konfiguriert ist, dann sollte die Iso-



XIV XV

merisierungs-RG des Nitrosolactams gegenüber dem vorhergehenden Glied steigen; ein *trans*-Nitroso-lactam XIV, n = 9 sollte in der RG-Konstante auf den Vergleichswert des Nitroso-propionanilids absinken. Der Versuch ergab für das mit nitrosen Gasen in Eisessig bereitete XIV, n = 9 eine gegenüber XIV, n = 8 um den

Tab. 3
Umlagerung von XIV in XV in Alkohol bei 25°

Nitroso-acylamin	$k_I \cdot 10^5$ (sec^{-1})
Nitroso-propion-anilid	68,0
Nitroso-dimethyloxindol	0
Nitroso-lactam XIV, n = 6	*)
» 7	9,03
» 8	1420
» 9	3500

*) Nitrosoverbindung nicht erhältlich.

Faktor 2,5 erhöhte Umlagerungsgeschwindigkeit (Tab. 3). Die zweifelsfreie *Zuweisung der cis-Konfiguration* für das Nitroso-lactam schließt eine ebensolche für das freie Benz-lactam I, n = 9 ein, wenn man sich auf ein breites Tatsachenmaterial stützt und annimmt, daß sich die Nitrosierung *ohne Konfigurationswechsel* am Stickstoff vollzieht.

Warum wählt das Lactam I, n = 9 die elektrostatisch unvorteilhafte *cis*-Konfiguration, wenn beide Planformen frei von Baeyer-Spannung sind? Das Kalottenmodell läßt erkennen, daß das *cis*-Lactam in seiner Polymethylen-Kette wesentlich weniger ungünstige Konstellationen der CC-Einfachbindungen enthält als die

[33]) R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **574**, 171 (1952).

trans-Form. Der Einfluß der Pitzer-Spannung[14]) auf das Energieniveau der Molekel ist offensichtlich größer als der des elektrischen Moments.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sagen wir Dank für die freundliche Unterstützung mit einer Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der 1,2-Benzlactame

Hydrocarbostyril (I, n = 6)

wird durch Abbau nach K. F. Schmidt gemäß Literaturvorschrift bereitet[8]).

Homo-hydrocarbostyril (I, n = 7)

a) Durch Beckmann-Umlagerung. Das Oximsulfonat wird den Angaben von G. Schröter[34]) analog dargestellt. Dazu löst man 2,0 g α-Tetralon-oxim in 10 ccm Aceton, versetzt mit 0,70 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Wasser und tropft unter Kühlung 2,2 g Benzol-sulfochlorid zu. Durch halbstündiges Rückflußkochen wird die Reaktion beendet. Das in 80% d. Th. erhaltene Sulfonat schmilzt nach Umlösen aus Essigester bei 135°. 1,0 g des Oxim-sulfonats werden mit 5 g Kaliumacetat in 35 ccm Wasser und 15 ccm Äthanol 30 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abziehen des Alkohols i. V. kristallisieren im Kühlschrank 370 mg hellbraun gefärbten Isoxims vom Schmp. 138° aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol oder Benzol erhält man 342 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 140,5—141°. Reinausbeute 64% d. Th. Lit.: Schmp. 141°[8]).

b) K. F. Schmidt-Abbau in Eisessig. 10,0 g α-Tetralon und 6,5 g feingepulvertes Natriumazid (30% Überschuß) werden in 50 ccm Eisessig gelöst resp. suspendiert. Unter mechanischer Rührung und Außenkühlung läßt man 10 ccm konz. Schwefelsäure so rasch zutropfen, daß die Temperatur des Reaktionsgemischs auf 40° steigt und dann zwischen 40 und 50° stehen bleibt. Nach Abklingen der Reaktion ersetzt man das Kühlbad noch $^1/_4$ Stunde gegen ein 50°-Wasserbad. Das zu einem festen Brei erstarrende Reaktionsgemisch wird in 500 ccm 10-proc. Sodalösung eingerührt. Das sich dabei flockig ausscheidende Homo-hydrocarbostyril wird abgesaugt und auf der Nutsche mit wenig Methanol ausgewaschen: 8,12 g eines farblosen, bei 140—141° schmelzenden Produkts. Aus der Waschflüssigkeit lassen sich weitere 0,55 g vom Schmp. 133—137° gewinnen. Gesamtausbeute 79% d. Th. Die Aufarbeitung des Benzolextraktes der Mutterlauge liefert 0,9 g α-Tetralon zurück.

Benzo-suberon-isoxim (I, n = 8) = *1-Aza-2,3-benzo-cycloocten-(2)-on-(8)*

a) Beckmann-Umlagerung. 1,75 g Benzo-suberon-oxim werden in 20 ccm reinem Pyridin (einmal über Lithiumhydrid, dann noch über Benzol-sulfochlorid destilliert) gelöst und bei Raumtemp. innerhalb 10 Min. mit 2 g Benzol-sulfochlorid (15% Überschuß) versetzt. Nach 15 Stunden Stehen bei Raumtemperatur im verschlossenen Gefäß setzt man zur Hydrolyse überschüssigen Sulfochlorids 0,5 ccm Wasser zu; nach 2 Min. Stehen gießt man in 70 ccm eisgekühlte, mit Kochsalz gesättigte 4n-Salzsäure ein. Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen i. V. über Schwefelsäure führt zu 1,61 g Isoxim = 92% d. Th. vom

[34]) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1308 (1930).

Schmp. 151—153°. Zweimaliges Umlösen aus wäßrigem Alkohol liefert farblose Nadeln vom Schmp. 154—155°. Der Mischschmp. zeigt Identität mit dem durch

b) K. F. Schmidt-Abbau erhaltenen achtgliedrigen Benz-lactam[7]).

1,2-Benzo-cyclooctenon-isoxim = 1-Aza-2,3-benzo-cyclononen-(2)-on-(9) (I, n = 9)

1 g der α-Form des Benzo-cyclooctenon-oxims werden in 20 ccm reinem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 0,9 ccm Benzolsulfochlorid versetzt. Nach 7 Stunden Stehen bei Raumtemperatur gießt man in 50 ccm Benzol ein und behandelt im Scheidetrichter vorsichtig mit 25 g Eis und 25 ccm konz. Salzsäure. Die zunächst violette Benzollösung hellt sich beim anschließenden Waschen mit 2n-Salzsäure, Wasser, Natriumbicarbonat-Lösung und wieder Wasser auf blaßgelb auf. Nach Abziehen des Benzols i. V. reibt man den Rückstand mit Cyclohexan an, worauf das bei 137—139° schmelzende rohe Isoxim in einer Ausbeute von 30—40% auskristallisiert. Das durch Umlösen aus Benzol-Cyclohexan gereinigte Benz-lactam schmilzt bei 142—143°.

$C_{12}H_{15}ON$ (189,25)	Ber.	C 76,15	H 7,99	N 7,40
	Gef.	» 76,42	» 7,88	» 7,15

Aus der eingeengten Cyclohexan-Mutterlauge scheiden sich nach Zugabe von Petroläther farblose Nadeln aus, die nach mehrfachem raschen Umlösen aus Cyclohexan-Petroläther bei 87,5° schmelzen.

$C_{18}H_{19}O_3NS$ (329,40)	Ber.	C 65,63	H 5,81
	Gef.	» 65,71	» 5,78

Bei dem in 40—50-proc. Ausbeute erhaltenen, schwefelhaltigen Produkt handelt es sich um ein *Oxim-sulfonat*, wie die Überführung in das Benzo-cyclooctenon-2,4-dinitro-phenylhydrazon zeigt. Beim Erhitzen mit alkoholisch-wäßriger Natriumacetat-Lösung wird das Oxim-sulfonat langsam in das beschriebene Isoxim umgelagert; nach 10-stündigem Erhitzen mit der Natriumacetat-Lösung auf dem Wasserbad können 80% d. Th. an Isoxim vom Roh-Schmp. 134—137° isoliert werden. In kaltem Pyridin verändert sich das Oxim-sulfonat nicht. Bei einem weiteren Ansatz von α-Oxim und Benzolsulfochlorid wurde das Pyridin i. V. abgezogen, der Rückstand mit Wasser und Chloroform durchgerieben; bei dieser Aufarbeitung ohne Säurebehandlung ging die Ausbeute an Isoxim noch weiter zugunsten des Oximsulfonats zurück.

Bei der gleichen Behandlung mit Benzol-sulfochlorid in Pyridin liefert das hochschmelzende β-Oxim[1]) eine 95-proc. Ausbeute an einem sofort bei 141—142° schmelzenden Isoxim I, n = 9. Wir vermuten, daß die oben beschriebene 30—40-proc. Bildung des Isoxims aus dem α-Oxim auf die *Einwirkung der Salzsäure* bei der Aufarbeitung zurückgeht. Eine Bestätigung sehen wir darin, daß man auch aus dem α-Oxim 80% Isoxim erhält, wenn man die Benzollösung bei der Aufarbeitung 3 Stunden mit überschüssiger Salzsäure bei Raumtemperatur stehen läßt. Mit dieser Variation haben wir das bei der Reaktion von Benzocyclooctenon mit Hydroxylamin zunächst anfallende Oximgemisch in 3 g-Ansätzen mit 80—92-proc. Ausbeute in das Benz-cyclooctenon-isoxim überführen können.

Das Isoxim I, n = 9 ist thermolabil, insbesondere im Rohzustand. Beim Umlösen darf man es nicht zu lange in der siedenden Lösung belassen, da es bei längerem Erhitzen verharzt. Beim Versuch der HV-Sublimation geht ebenfalls ein beachtlicher Anteil in einen nicht flüchtigen Lack über. Der *Konstitutionsbeweis des Isoxims* knüpft sich an die salzsaure Spaltung. Nach zweistündigem Rückflußkochen in 2n-Salzsäure erhält man nach Abstumpfen mit Natriumbicarbonat die ω-(o-Amino-phenyl)-capronsäure in farblosen Kristallen vom Schmp. 116—117°.

$C_{12}H_{17}O_2N$ (207,27)	Ber.	C 69,53	H 8,27
	Gef.	» 69,30	» 8,18

Die Diazotierung dieser Säure in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit und anschließende Kupplung mit β-Naphthol in Natronlauge liefert nach Ansäuern mit Essigsäure den wohlkristallisierten, nach Umlösen aus Alkohol bei 144,5—145° schmelzenden Azofarbstoff.

$C_{22}H_{22}N_2O_3$ (362,41) Ber. C 72,91 H 6,12
Gef. » 72,82 » 6,01

Die Bromsubstitution der Benz-lactame

RG-Messungen

In Vorversuchen wurde zunächst die Größenordnung der RG-Konstanten ermittelt, danach mehrere Bromlösungen der optimalen Konzentrationsbereiche bereitet durch Auflösen von Brom und der 1,5-fach molaren Menge Kaliumacetat in 99-proc., gegen Chromsäure stabilem Eisessig. Nach Alterung durch 8-tägiges Stehen im Dunkeln erfolgte die Titerstellung gegen 0,1 n-Thiosulfat.

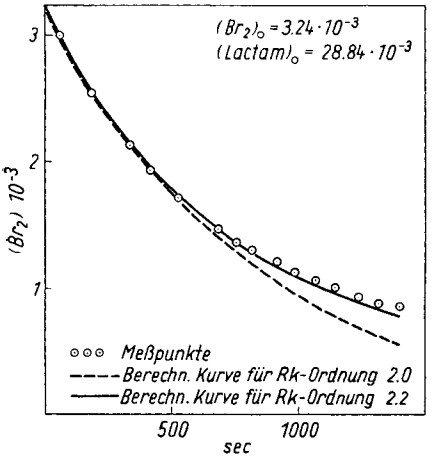


Fig. 7
Bromierung des Hydrocarbostyrils in Eisessig bei 22°

Die Bromlösungen befolgen bei der Messung der Extinktion mit Filter S 49 des Elko II-Photometers streng das Lambert-Beersche Gesetz. Nach Thermostatisierung der Bromlösung in der Küvette und Ablesen der Anfangsextinktion wurde das feste Benz-lactam rasch gelöst und der zeitliche Abfall der Extinktion verfolgt. Es erwies sich als zweckmäßig, mit einem drei- bis zehnfachen Überschuß an Lactam zu arbeiten.

Die Bromsubstitution folgt nicht dem Gesetz der zweiten Reaktionsordnung. Für das Hydrocarbostyril wurde aus dem experimentellen Kurvenzug der Abnahme der Bromkonzentration graphisch $d(Br_2)/dt$ ermittelt; Auftragen von

$$\log |\, d(Br_2)/dt \,| - \log (\text{Lactam})$$
gegen $\log (Br_2)$

liefert eine Gerade mit der Steigung 1,2. Daraus resultiert:

$$-d(Br_2)/dt = k_{2,2}\,(\text{Lactam})\,(Br_2)^{1,2}.$$

Die sich über einen Bereich von vielen Zehnerpotenzen erstreckenden RG-Konstanten zwingen zur Messung bei sehr unterschiedlichen Bromkonzentrationen. Da nach den Angaben der Literatur mit einer Konzentrationsabhängigkeit der Reaktionsordnung gerechnet werden muß, sicherten wir die Vergleichbarkeit der RG-Konstanten mit einem graphischen Näherungsverfahren. Dem Gesetz der bimolekularen Reaktion folgend, wurde

$$\frac{2{,}303}{(\text{Lactam})_0 - (Br_2)_0} \log \frac{(\text{Lactam})\,(Br_2)_0}{(Br_2)\,(\text{Lactam})_0}$$

gegen t graphisch aufgetragen und eine Gerade unter besonderer Berücksichtigung der ersten fünf Meßpunkte konstruiert; die Steigung gibt den k_2-Wert der Tab. 1 an. Fig. 7 vergleicht für den Fall des Hydrocarbostyrils die für k_2 und für $k_{2,2}$ berechneten Reaktionsabläufe mit den Experimentaldaten. Die Kurve mit ungeradzahliger Reaktionsordnung wurde folgendermaßen berechnet: Mit a_0 und b_0

als Anfangskonzentrationen an Lactam und Brom, der Umsatzvariablen $x = b_0 - b_t$ und z als Reaktionsordnung in bezug auf Brom gilt

$$dx/dt = k(a_0 - x)(b_0 - x)^z.$$

Die Partialbruchzerlegung führt zu einer Reihe, bei deren gliedweiser Integration sich herausstellt, daß man nach dem zweiten Glied abbrechen darf, wenn $a_0 \gg b_0$; man erhält

$$kt = (a_0 - b_0)^{-1}(1-z)^{-1}(b_t^{1-z} - b_0^{1-z}) - (a_0 - b_0)^{-2}(2-z)^{-1}(b_t^{2-z} - b_0^{2-z}).$$

Die nachfolgende Tabelle zeigt, wieder für das Beispiel des Hydrocarbostyrils, das stetige Absinken der k_2-Werte unseres Näherungsverfahrens, wobei aber die Approximation auf den Wert 0,037 für den Reaktionsstart außer Zweifel steht.

t	ε	1000 (Br_2)	$k_2 \cdot 10^4$
0	0,5733	2,248	
27	0,5596	2,195	371
54	0,5465	2,143	368
80	0,5345	2,096	368
104	0,5237	2,054	362
124	0,5137	2,015	367
149	0,5046	1,979	356
174	0,4957	1,944	347
200	0,4856	1,905	344
233	0,4737	1,858	340
258	0,4647	1,823	338

Bei den photometrischen Messungen wurde je nach der Größe der RG-Konstanten (Br_2) · 1000 von 1,06 bis 50,7, die Schichtdicke von 5 cm bis 2 mm variiert.

Die Bromierung von Benzo-suberon-isoxim

0,70 g I, n = 8 (Schmp. 155°) und 0,50 g wasserfreies Kaliumacetat wurden in 12 ccm Eisessig und 8 ccm einer 0,53-m-Bromlösung in Eisessig gelöst. Nach viertägigem Stehen im verschlossenen Kölbchen im Dunkeln bei 20° wurde in 100 ccm Wasser eingegossen, mit Äther ausgezogen, die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Der Rückstand wird nach Vertreiben des Äthers aus wenig Alkohol umkristallisiert und liefert 907 mg X, n = 8 (84% d. Th.) vom Schmp. 160—161°. Das aus Alkohol umgelöste, bei 161,5—162° schmelzende Präparat wird analysiert.

$C_{11}H_{12}ONBr$ (254,13) Ber. C 51,98 H 4,76
Gef. » 51,85 » 4,99

Dem *Konstitutionsbeweis* dient der Abbau auf folgendem Wege: 0,54 g Brombenzo-suberon-isoxim werden mit 10 ccm 20-proc. Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt, wobei die Substanz innerhalb einer Stunde in Lösung geht. Nach Abkühlen auf 0° wird mit 0,14 g Natriumnitrit diazotiert; nach Zugabe von wenig Amidosulfonsäure versetzt man mit 20 ccm eiskalter, 50-proc. unterphosphoriger Säure und läßt 24 Stunden im Kühlschrank stehen. Die als Öl abgeschiedene m-Bromphenyl-valeriansäure wird in Chloroform aufgenommen, alsdann der Chloroformlösung wieder mit Natriumbicarbonat entzogen, wobei rote Verunreinigungen im Chloroform zurückbleiben. Die erhaltenen 0,41 g der subst. Valeriansäure werden in 10 ccm Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Natronlauge auf dem Wasserbad erwärmt und mit 50 mg-Portionen Kaliumpermanganat oxydiert, bis nach 3 Stunden die Farbe bestehen bleibt. Bei der anschließenden Reduktion des Braunsteins mit schwefliger Säure scheidet sich die

Brom-benzoesäure in farblosen Kristallen ab. Über die Ätherlösung werden 204 mg Brombenzoesäure isoliert, die nach 2-maligem Umlösen bei 153—154° schmelzen und mit einem authentischen Präparat von m-Brom-benzoesäure im Mischschmp. keine Depression geben.

Die Bromierung von Benzo-cyclooctenon-isoxim

wird mit 20% Überschuß an Brom in Eisessig bei 20° unter Lichtausschluß innerhalb von 20 Tagen vorgenommen. Das durch Eingießen in wäßrige Natriumsulfitlösung ausgefällte Bromierungsprodukt wird ohne Reinigung mit halbkonzentrierter Salzsäure hydrolysiert, dann wie oben diazotiert, reduktiv desaminiert und oxydiert. Aus 0,92 g Isoxim wurden 0,47 g m-Brom-benzoesäure vom Schmp. 153—154° erhalten. Die Fahndung nach p-Brom-benzoesäure war vergebens.

Die Basizitätskonstanten der Benz-lactame

Reagentien. Eisessig guter Qualität wurde mit 5 Gewichtsprozent Chromsäure 10 Stunden unter Rühren auf 100° erhitzt und weitere 10 Stunden rückflußgekocht. Der so behandelte Eisessig enthält, wie die ersten Meßserien zeigten, noch Spuren von freiem Chlor. Nach dem Abdestillieren wird die Essigsäure daher mit etwas Phenolphthalein und wasserfreiem Kaliumacetat versetzt und über eine 90-cm-Kolonne feinfraktioniert. Der Schmp. der Mittelfraktion von 16,6° entspricht dem Literaturwert für reinste Essigsäure; dennoch wurde ein Reinigungsgang durch Ausfrieren eingeschaltet.

Konstant siedende Perchlorsäure wurde frisch nach der Vakuumdestillation mit der ihrem Wassergehalt entsprechenden Menge Acetanhydrid, das mit engen Siedegrenzen zuvor destilliert wurde, versetzt. Nach Verdünnen mit reinem Eisessig wurde der Titer mittels reinen, frisch dest. Anilins gegen Methylviolett als Indikator kontrolliert.

2-Nitro-4-chloranilin wurde je dreimal abwechselnd aus Cyclohexan und aus Wasser umkristallisiert und über P_2O_5 getrocknet. Schmp. 115,8—116,1°.

Die Benz-lactame wurden mehrfach aus Cyclohexan umgelöst, bis sie ein Schmelzintervall von weniger als 0,5° zeigen.

Die Messung der Basizität

Die Benz-lactame wurden in 10-ccm-Meßkölbchen eingewogen und mit je 2,0 ccm Indikator- und Perchlorsäure-Stammlösung versetzt. Nach Auffüllen mit Eisessig und Durchmischen wurden die optischen Dichten der Lösungen bei 409 mμ, also am Absorptionsmaximum des Indikators, mit dem Unicam-Quarz-Spektrophotometer SP 500 unter Benutzung verschließbarer 1-cm-Quarzküvetten bestimmt; Raumtemperatur 20,0 ± 0,5°. Tab. 4 zeigt die Ergebnisse. Zur Berechnung der pK_s-Werte wird die Funktion von S. 42 umgeformt, wobei D die optische Dichte der Lösung und D_0 die der Indikator-Konzentration $(In)_0$ gemäß Einwaage bedeuten.

$$pK_s = \log \frac{A \cdot D}{(D_0 - D)\,[(Lactam)_0 - A]} - 0{,}94;$$

dabei ist $A = (HClO_4)_0 - (In)_0 \frac{D_0 - D}{D_0} - 0{,}0014 \frac{D_0 - D}{D}$.

In der Meßreihe 1 der Tabelle wurde mit $(In)_0 = 1{,}374 \cdot 10^{-4}$ und $(HClO_4)_0 = 2{,}012 \cdot 10^{-3}$ gearbeitet, wobei also die Perchlorsäuremenge einem halben Äquivalent des eingesetzten Benz-lactams entspricht. D_0 wurde zu 0,663 gefunden, wobei der Indikatorlösung zur Vermeidung jeglicher Salzbildung eine Spur reinsten Anilins zugesetzt wurde. Bei den schwächstbasischen Amiden ist unter vorstehenden Bedingungen die Acetolyse so stark, daß (LH+) als Differenz großer Zahlen nicht mehr genau bestimmbar ist. In einer Meßreihe 2 wurden die

Tab. 4

Substanz	Meß-reihe	1000 $(Lactam)_0$	D (cm^{-1})	$-pK_s$
Oxindol	1	3,98	0,249	2,55
	1	3,99	0,246	2,68
	2	41,7	0,265	2,37
	2	42,2	0,267	2,37
3,3-Dimethyl-oxindol	1	4,00	0,255	2,36
	1	3,98	0,254	2,31
	2	32,2	0,200	2,66
Hydrocarbostyril	1	3,89	0,299	1,71
	1	4,01	0,303	1,69
	2	16,7	0,300	1,77
	2	17,1	0,308	1,75
Homo-hydro-carbostyril	1	3,94	0,308	1,65
	1	3,90	0,311	1,60
	2	17,3	0,368	1,53
	2	16,9	0,368	1,52
Benzo-suberon-isoxim	1	3,93	0,419	0,96
	1	3,90	0,420	0,95
	2	7,98	0,390	0,98
	2	8,25	0,391	1,00
Benzo-cyclooctenon-isoxim	1	4,14	0,413	1,03
	1	4,19	0,411	1,04
	2	8,44	0,397	0,95
	2	8,34	0,406	0,99

Benz-lactam-Konzentrationen so variiert, daß man einer starken Solvolyse der konjugierten Säure mit einer höheren Konzentration des Lactams begegnete. Die Ergebnisse der zweiten Meßreihe mit $(In)_0 = 1{,}44 \cdot 10^{-4}$ und $(HClO_4)_0 = 0{,}00418$ sowie $D_0 = 0{,}683$ sind zuverlässiger, da hier bei nahezu *konstanter Konzentration der Kationsäure* gearbeitet wurde.

Nitroso-benzo-cyclooctenon-isoxim (XIV, n = 9)

In die Lösung von 0,1 g I, n = 9 in wenig Eisessig leitet man 5 Min. unter Eiskühlung nitrose Gase. Beim Eingießen in Eiswasser fällt die Nitroso-Verbindung aus. Nach raschem Absaugen und Trocknen im vorgekühlten Exsiccator i. V. über Phosphorpentoxid erhält man 36 mg der grünlichgelben Nitroso-Verbindung. In einer alkoholischen Lösung von β-Naphthol verursacht das Präparat rasche Rotfärbung; auf Zugabe von etwas Wasser hin kristallisiert der auf S. 48 beschriebene Azofarbstoff vom Schmp. 141—143° aus.

Für die Messung der *Umlagerungsgeschwindigkeit* bedurfte es nicht des isolierten Nitrosokörpers. 25 mg des Isoxims wurden in 6 Tropfen Eisessig 2 Min. lang bei 0° nitrosiert, dann sofort mit 5 ccm Eiswasser und 10 ccm Benzol durchgeschüttelt. Nach kurzem Trocknen der Benzollösung mit Natriumsulfat pipettiert man 0,2 ccm in die 5-cm-Küvette des Elko-II-Photometers ein, in der bereits die Lösung von 40 mg β-Naphthol in 20 ccm reinem 96-proc. Alkohol auf 25,0° thermostatisiert war. Der rasche Zerfall des cyclischen Diazoesters im Benzol ermöglicht es, den Zeitpunkt des Eingießens in die β-Naphthol-Lösung als Nullpunkt zu wählen. Unter Benutzung der Wolframlampe und des Filters S 49 wird der Anstieg der Extinktion verfolgt. Als Ergebnis mehrerer gut übereinstimmender Messungen wird die Halbwertszeit zu 19,8 Sek. bei 25,0° gefunden.

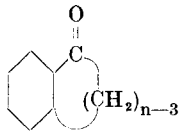
Mittlere Ringe IV

Darstellung und Eigenschaften der 1,2,3,4-Benzo-cycla-1,3-dienone-(5)

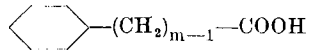
Von *Rolf Huisgen, Walter Rapp, Ivar Ugi, Helmut Walz* und *Irmgard Glogger*

(Mit 5 Figuren im Text)

In der ersten Mitt. dieser Reihe[1]) wurde gezeigt, daß die klassische intramolekulare Acylierung nach Friedel und Crafts einer Erweiterung fähig ist, wenn man die Chance der intermolekularen Reaktion durch Arbeiten in großer Verdünnung vermindert. So läßt sich aus ε-Phenyl-capronsäure-chlorid in mehr als 70-proc. Ausbeute das 1,2-Benzo-cycloocten-(1)-on-(3) (I, n = 8) erhalten. Es erhebt sich die Frage, welchen Verlauf diese Synthese bei Verwendung von ω-Phenyl-fettsäure-chloriden mit *längerer Kohlenstoffkette* nimmt.

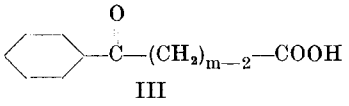


I

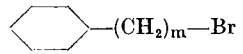


II

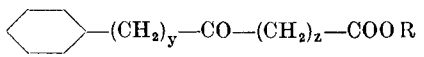
Zunächst galt es, rationelle Darstellungsmethoden für ω-Phenylfettsäuren (II), die die Literatur bis zu II, m = 10, darüber hinaus noch m = 12 beschreibt, auszuarbeiten. Die mit den Halbesterchloriden der Dicarbonsäuren durchgeführte Friedel-Crafts-Acylierung des Benzols liefert auch beim Derivat der Sebacinsäure noch ordentliche Ausbeuten an der Ketosäure III, m = 10[2]). Die Reduzierbarkeit der Ketosäuren III mit amalgamiertem Zink und Salzsäure erreicht schon bei der 9-Benzoyl-pelargonsäure (III, m = 10)



III



IV



V

[1]) R. Huisgen u. W. Rapp, Chem. Ber. **85**, 826 (1952).
[2]) D. Papa, E. Schwenk u. H. Hankin, J. Amer. chem. Soc. **69**, 3018 (1947).

eine Grenze; die Reduktion unter den Clemmensen-Martin-Bedingungen erfordert lange Reaktionszeiten. Bei Zusatz von viel Alkohol[3]) gelingt die Reduktion, allerdings unter Verzicht auf das Nebenreaktionen ausschaltende Arbeiten im zweiphasigen System; die so bereiteten Säuren II sind schwer rein zu erhalten. Zu reineren Produkten führt die Wolff-Kishner-Reduktion nach der Arbeitsweise von Huang-Minlon[4]).

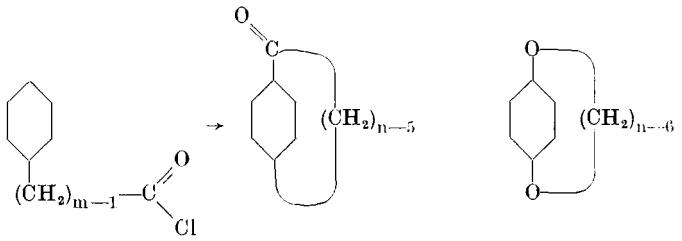
Die schwere Zugänglichkeit einiger Dicarbonsäuren läßt die Kettenverlängerung von II zweckmäßig erscheinen. Zur Angliederung von zwei Kohlenstoffatomen bewährt sich auch in dieser Reihe die Malonester-Synthese, ausgehend von IV; die Reduktion des Esters von II mit Lithium-aluminium-hydrid zum Carbinol und dessen Umsatz mit Bromwasserstoff gehen dabei voraus. Eine Verlängerung der Kette um beliebig viele Glieder — der Zugang zu den Dicarbonsäuren setzt hier wieder eine Grenze — ermöglicht eine von J. Cason[5]) zur Darstellung höherer, auch verzweigtkettiger Fettsäuren ausgearbeitete elegante Methode, die sich auf die gemäßigte Reaktivität cadmium-organischer Verbindungen[6]) gründet. Dabei wird die Grignardverbindung von IV durch Eintragen von Cadmium-chlorid in das Cadmium-dialkyl übergeführt, das ähnlich wie die unbequemer zu handhabenden zink-organischen Verbindungen[7]) mit dem Esterchlorid einer Dicarbonsäure in 70—80-proc. Ausbeute den Ketoester V liefert. Die doppelseitig aliphatisch flankierte Carbonylgruppe in V unterliegt besonders leicht der Wolff-Kishner-Reduktion zu II. Mehrfach haben wir einzelne Glieder der homologen Reihe II auf verschiedenen Wegen bereitet und im Reinheitsgrad verglichen.

Für die intramolekulare Acylierung der Säurechloride von II haben wir, um brauchbare Vergleichswerte zu erhalten, Standardbedingungen verwendet. In die kräftig gerührte Suspension von überschüssigem Aluminiumchlorid in siedendem Schwefelkohlenstoff ließ man innerhalb etwa 120 Stunden 0,1 Mol Säurechlorid in Schwefelkohlenstoff-Lösung zutropfen; das Rückflußverhältnis wurde so gewählt, daß das Säurechlorid in etwa 300 Ltr. Schwefelkohlenstoff in den Reaktionskolben gelangt. Die Aufarbeitung durch Hydrolyse und nachfolgende Hochvakuum-Destillation liefert meist schon recht reines Ringketon.

[3]) E. L. Martin, Org. Reactions **I**, 165 (1942).
[4]) J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).
[5]) J. Amer. chem. Soc. **68**, 2078 (1946); Org. Syntheses **28**, 75 (1948); Chem. Reviews **40**, 15 (1947).
[6]) H. Gilman u. J. F. Nelson, Recueil trav. chim. Pays-Bas **55**, 518 (1936).
[7]) E. E. Blaise u. A. Koehler, Bull. Soc. chim. France [4] **7**, 215 (1910); A. K. Schneider u. M. A. Spielmann, J. biol. Chemistry **142**, 345 (1942).

Das bekannte Bildungsminimum mittlerer Ringe, das L. Ruzicka[8]) und K. Ziegler[9]) beim neun- bis zwölfgliedrigen System begegnete, macht sich leider auch bei unserem Syntheseprinzip bemerkbar. Die Chloride der ω-Phenyl-önanthsäure und -caprylsäure (II, m = 7 und 8) bevorzugen auch unter den Verdünnungsbedingungen den intermolekularen Reaktionsweg zu amorphen, hochmolekularen Produkten; aus dem flüchtigen Anteil konnte kein definiertes Ringketon erhalten werden*).

Das ω-Phenyl-pelargonsäure-chlorid als nächsthöheres Homologes unterliegt nicht der Cyclisierung gegen die o-Stellung zum elfgliedrigen Ring, sondern der *p-Acylierung* zu einem dreizehngliedrigen Ringketon. Die Ausbeute von nur 0,7% d. Th. zeigt, daß hier in der Konkurrenz der intra- mit der intermolekularen Reaktion die letztere noch wesentlich besser abschneidet; nur unter besonderen Bedingungen — täglich neuer Zusatz von frischem Aluminiumchlorid zur Cyclisierungslösung — ließ sich die Rohausbeute an Ringketon VI, n = 13 auf 2,6% steigern. Die Analyse kristallisierter Derivate wie des Oxims, Semicarbazons, Mono- und Dinitrophenyl-hydrazons sowie die Permanganat-Oxydation des Ketons zu Terephthalsäure vermögen die Konstitution gemäß VI, n = 13 zu sichern. Schon beim folgenden Glied der Reihe, der ω-Phenyl-caprinsäure (II, m = 10), hat der zu 24% VI, n = 14 führende



VI VII

intramolekulare Reaktionsweg einen erheblichen Gewinn zu buchen. Bei den Säurechloriden von II, m > 11 erreicht die Ausbeute an den Ringketonen VI mit etwa 35% einen Schwellenwert, wie die Tab. 1 zeigt.

Warum bevorzugen die Säuren II mit m ≥ 9 bei der intramolekularen Acylierung den p-Ringschluß vor der o-Annellierung? Ein

[8]) Mit W. Brugger, M. Pfeiffer, H. Schinz u. M. Stoll, Helv. chim. Acta **9**, 499 (1926).

[9]) Mit R. Aurnhammer, Liebigs Ann. Chem. **513**, 43 (1934).

*) Nachtrag bei der Korr.: Inzwischen konnte I, n = 9 rein und in Form krist. Derivate gefaßt werden.

Tab. 1
Intramolekulare Acylierung von ω-Phenyl-fettsäuren zu Ringketonen

Säure-chlorid von II, m=	Annellierung	Ringketon n	Ringketon Rohausbeute in % d. Th.	Bedingungen
3	o-	5	95	ohne Verdünnung[10])
4	o-	6	91	» » [11])
5	o-	7	88	mäßige Verdünnung[12])
6	o-	8	77	Standard-Bedingungen der Verdünnung
7	—	—	0	
8	—	—	0	
9	p-	13	0,7	
10	p-	14	22	
11	p-	15	28	
12	p-	16	36	
13	p-	17	36	
14	p-	18	35	

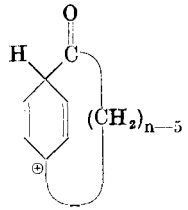
reiches experimentelles Material über die Friedel-Crafts-Acylierung von Benzolhomologen weist auf ein *hohes p:o-Verhältnis* hin; die Acetylierung des Toluols liefert praktisch nur p-Methyl-acetophenon. Offensichtlich nutzt das System beim intramolekularen Reaktionsablauf die Chance der p-Acylierung, sobald Ringspannungsmomente dieser nicht mehr entgegenstehen. Außerdem befinden sich die aus II, m = 9 und 10 zu erwartenden o-Ringketone noch im Gebiet des Ringbildungsminimums. Säuren II mit sehr langer Kette unterliegen auch wieder der o-Acylierung, wenn auch in untergeordnetem Maße. Die Oxydation des aus II, m = 19 erhaltenen Ringketon-Gemischs liefert neben Terephthalsäure beträchtliche Mengen Phthalsäure. Zu den Ringketonen I, n > 8, bemühen wir uns übrigens, auf einem anderen Wege zu gelangen.

An Versuchen, die p-Stellungen des Benzolkerns zu überbrücken, hat es nicht gefehlt. Den schönsten Erfolg erzielte A. Lüttringhaus[13]) mit den Polymethylenäthern des Hydrochinons (VII), nachdem schon E.W. Spanagel und W.H. Carothers[14]) cyclische Di-ester mit sechzehn bis zweiundzwanzig Gliedern darzustellen vermochten. Carbocyclische Systeme mit einem den aromatischen Kern über die p-Positionen einschließenden Ring sind nur wenige bekannt. E. Fourneau und P. M. Baranger[15]) beschrieben ein bei der Thoriumsalz-Pyrolyse isoliertes sechzehngliedriges Keton.

[10]) J. Thiele u. A. Wanscheidt, Liebigs Ann. Chem. **376**, 269 (1910).
[11]) E. L. Martin u. L. F. Fieser, Org. Synth. Coll. Vol. **II**, 569.
[12]) G. O. Aspinall u. W. Baker, J. chem. Soc. [London] **1950**, 743.
[13]) Liebigs Ann. Chem. **528**, 181 (1937).
[14]) J. Amer. chem. Soc. **57**, 935 (1935).
[15]) Bull. Soc. chim. France [4] **49**, 1161 (1931).

L. Ruzicka, J. B. Buijs und M. Stoll[16]) zogen dessen Konstitution in Zweifel, nachdem es ihnen nicht gelang, aus p-Phenylen-divaleriansäure das Keton mit Fünfzehnring zu erhalten. Der Ester der letzterwähnten Dicarbonsäure läßt sich nach R. Kelly, D. M. McDonald und K. Wiesner[17]) in das Acyloin mit sechzehngliedrigem Ring überführen. Ein kleinerer Carbocyclus als der mit sechzehn Gliedern ist von der genannten Art bislang nicht bekannt. Dagegen wurde jüngst von mehreren Seiten[18]) über große Ringsysteme, die mehr als einen aromatischen Kern einschließen, berichtet. Von den neuartigen Ringketonen der Formel VI, den *1,2,3,4-Benzo-cycla-1,3-dien-5-onen*, findet sich noch kein Vertreter in der Literatur beschrieben.

Das Kalottenmodell zeigt, daß eine mindestens neungliedrige Kohlenstoffkette erforderlich ist, um die p-Stellungen des Benzolkerns ohne Baeyer-Spannung zu überbrücken. *Genau bei dieser Kettenlänge setzt die p-Acylierung zu* VI *ein.* Daß die betreffenden ω-halogenierten Hydrochinon-Halbäther noch kein VII, n = 13, aber 18% VII, n = 14 liefern[13]), unser Syntheseprinzip dagegen schon den Zugang zum dreizehngliedrigen System, wenn auch in magerer Ausbeute, eröffnet, dürfte mit den Ringspannungen in den



VIII

Übergangszuständen zusammenhängen. Die Friedel-Crafts-Acylierung passiert wie jede elektrophile Substitution des aromatischen Kerns einen Übergangszustand mit tetraedrischem Kern-Kohlenstoffatom gemäß VIII. Da in VIII, n = 13 der Carbonyl-Kohlenstoff noch nicht in der Kernebene liegt, ist die Baeyer-Spannung hier *merklich geringer* als im fertigen Ringketon VI, n = 13. Welche Faktoren im Bereich der großen Ringe die Ausbeute an VI auf etwa 35% d. Th. begrenzen, haben wir noch nicht untersucht; Verdoppelung der Reaktionszeit gegenüber den Standardbedingungen erhöht die Ketonausbeute nur unwesentlich.

---

[16]) Helv. chim. Acta **15**, 1220 (1932).

[17]) Nature [London] **166**, 225 (1950).

[18]) D. J. Cram u. H. Steinberg, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5691 (1951); **74**, 5388 (1952); R. C. Fuson u. G. P. Speranza, ib. **74**, 1621 (1952). W. Baker, J. F. W. McOmie u. J. M. Norman, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1114; C. J. Brown, J. chem. Soc. [London] **1953**, 3265.

Ähnlich dem Übergang der o-Ringketone I vom Gebiet der gewöhnlichen zu dem der mittleren Ringe wird auch das Überwechseln der p-Ketone VI von mittleren zu großen Ringen von bemerkenswerten Änderungen im räumlichen Bau begleitet. Das Modell VI,

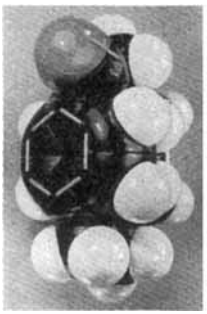


Fig. 1 VI, n = 13

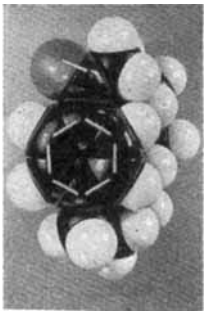


Fig. 2 VI, n = 15

Kalottenmodelle

n = 13 aus Stuart-Briegleb-Kalotten (Fig. 1) lehrt, daß der Ring nur dann völlig ohne Spannung und die Bindungsebene des Benzolkerns frei von Deformation ist, wenn die Carbonylgruppe senkrecht auf der Ebene des aromatischen Kerns steht. Auch hier wird sich, wie früher erörtert[19]), ein Kräftegleichgewicht einstellen, in welchem die von geringfügiger Deformation der Bindungswinkel herrührende Baeyer-Spannung dem Richtmoment, das die Carbonylgruppe in die Kernebene einzustellen sucht, die Waage hält. Eine beachtliche Mesomeriehinderung dürfte aber immer noch resultieren. Bei der Erweiterung des Ringes im Modell der Fig. 1 um ein bis zwei Methylengruppen gewinnt die Carbonylgruppe rasch

Tab. 2

1,2,3,4-Benzo-cycla-1,3-dien-5-one und ihre Oxime

VI, n =	Ketone			Oxime		
	Schmp.	λ_{max}	$\varepsilon_{max} \cdot 10^{-3}$	Schmp.	λ_{max}	$\varepsilon_{max} \cdot 10^{-3}$
13	fl.	250 mμ	6,6	129—131°	230 mμ	8,6
14	92,5—93°	255	11,8	117—117,5	241	11,3
15	44,5—45	255	12,4	137—137,5	243	12,2
16	78—78,5	255	13,2	120—120,5	245	12,4
17	73,5—74	256	13,9	120—121	246	12,3
18	54—54,5	256	14,5	128—129	246	13,0
p-Methyl-acetophenon		253	14,7			

[19]) R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz u. E. Mergenthaler, Liebigs Ann. Chem. **586**, 1 (1954).

an Bewegungsfreiheit. Fig. 2 zeigt, daß im Modell von VI, n = 15 die Carbonylgruppe wieder praktisch vollständig in die Kernebene einschwingen kann.

Ein Blick auf die UV-Absorptionsspektren der 1,4-Benzo-cycladienone (Fig. 3 und Tab. 2) läßt keinen Zweifel daran, daß sich in den Ringketonen VI beide *Konsequenzen der Modellbetrachtung* mit überraschender Präzision *realisiert finden*: Die kräftige Mesomeriehinderung im dreizehngliedrigen Ring und deren rasches Verschwinden mit steigender Ringgröße. Die Bande des konjugierten Systems Kern-Ketoncarbonyl nähert sich dabei der Extinktion der betreffenden Bande des p-Methyl-acetophenons, das als offenkettiger Vergleichskörper in die Fig. 3 aufgenommen wurde.

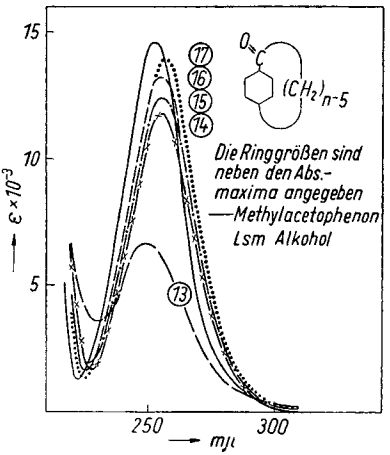


Fig. 3

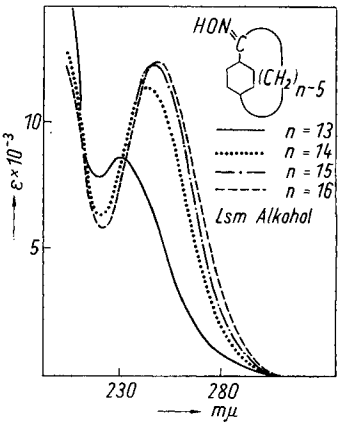


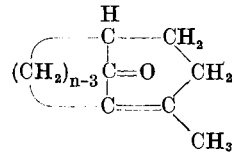
Fig. 4

Daß es sich bei der sterischen Mesomeriehinderung um ein *Monopol des mittleren Ringgebietes* handelt, diese Erscheinung bei großen Ringen nicht länger auftritt, unterstreichen die in Fig. 4 wiedergegebenen UV-Spektren der Oxime von VI. Die spektralen Auswirkungen der erzwungenen Entkoppelung der π-Systeme entsprechen völlig den früher in der Reihe der 1,2-Benzo-cyclenone[1])[19]) beobachteten.

Eine von V. Prelog, P. Barmann und M. Zimmermann[20]) in der Reihe der bicyclischen ungesättigten Ketone IX beobachtete Erscheinung stellt einen Sonderfall der sterischen Mesomeriehinderung im mittleren Ring dar. Die in IX, n = 15 voll ausgeprägte

[20]) Helv. chim. Acta **32**, 1284 (1949).

Bande des ungesättigten Ketons bei 250 mμ sinkt beim Übergang zum achtgliedrigen Ring in der Extinktion. Hier kommt es durch die Hebelwirkung des mittleren Ringes zu einer Konjugationsstörung im Sechsring.



IX

Auch die Farben und Absorptionsmaxima der 4-Nitro-, 2,4-Dinitro- und der 2,4,6-Trinitro-phenylhydrazone von VI stehen in Einklang mit einer mit steigender Ringgröße zunehmenden Konjugation (Tab. 3). Die Hydrazone des 1,2,3,4-Benzo-cyclotrideca-1,3-dien-5-ons (VI, n = 13) sind jeweils wieder gelb und gehen mit steigender Ringgröße in der Farbe successive gegen Rot.

Tab. 3

Absorptionsmaxima der 1,2,3,4-Benzo-cycla-1,3-dien-5-on-hydrazone

VI, n=	4-Nitro-phenyl-hydrazone in Alkohol		2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone in Alkohol		2,4,6-Trinitrophenyl-hydrazone in Dioxan	
	λ_{max}	$\varepsilon_{max} \cdot 10^{-3}$	λ_{max}	$\varepsilon_{max} \cdot 10^{-3}$	λ_{max}	$\varepsilon_{max} \cdot 10^{-3}$
13	393 mμ	27,1	362 mμ	26,5		
14	398	27,8	368	26,0	377 mμ	22,9
15	401	28,7	375	27,2		
16	404	27,7	378	26,5	387	23,4
17	407	28,8	379	27,0	388	24,8
18	407	30,1	378	27,1		
p-Methyl-acetophenon	407 mμ	29,3	378	24,6	386	24,6

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die Unterstützung dieser Arbeit mit einer Sachbeihilfe gedankt. Herrn H. Geyer und Frl. D. Graf danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

Beschreibung der Versuche

δ-Phenyl-valeriansäure (II, m = 5)

γ-Phenyl-propyl-bromid. Die Vorschrift von J. v. Braun[21]) wird wie folgt modifiziert: 272 g Phenyl-propylalkohol werden mit 570 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von 2 g rotem Phosphor 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Innerhalb weiterer 6 Stunden Kochzeit setzt man portionsweise 120 ccm konz. Schwefelsäure zu. Nach dem Erkalten gießt man in das

[21]) Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2842 (1910).

doppelte Volumen Wasser ein, filtriert vom Phosphor und trennt das Bromid im Scheidetrichter ab. Die wäßrige Phase wird ausgeäthert, der Ätherextrakt mit dem Bromid vereinigt. Bei 109—111°/10 gehen 372 g Phenyl-propyl-bromid (94% d. Th.) über.

Malonester-Synthese. Die mit 1,2 Äquivalenten Natrium und 1,5 Mol Malonester durchgeführte Synthese liefert Phenyl-propyl-malonester, der ohne Isolierung alkalisch verseift wird. Nach Decarboxylierung und Destillation erhält man 76% d. Th. an δ-Phenyl-valeriansäure.

ε-Phenyl-capronsäure (II, m = 6)

wird nach [1]) dargestellt.

ω-Phenyl-önanthsäure (II, m = 7)

δ-Phenyl-valeriansäure-methylester. Sdp. 139—141°. Ausbeute 96% d. Th.

5-Phenyl-n-amylalkohol. Zur Lösung von 2,2 g Lithium-aluminium-hydrid (110%) in 100 ccm abs. Äther tropft man innerhalb 15 Min. 20 g Ester zu, wobei die Lösung im spontanen gelinden Sieden bleibt. Nach weiteren 15 Min. Rühren zersetzt man den Überschuß des Reduktionsmittels durch Zutropfen von Eiswasser und hydrolysiert anschließend den ausgefallenen Alkoholatkomplex mit 10-proc. Schwefelsäure. Die Ätherschicht wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch zweimal mit wenig Äther ausgezogen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels geht der 5-Phenyl-amylalkohol bei 150—151,5°/15 farblos über. Ausbeute 15,5 g, 90% d. Th.

$C_{11}H_{16}O$ (164,24)	Ber.	C 80,44	H 9,82
	Gef.	» 80,79	» 9,70

5-Phenyl-n-amyl-bromid (IV, m = 5). Wie oben aus dem Carbinol mit 96% Ausbeute bereitet. Sdp. 156—158°/15.

Malonester-Synthese. In 1250 ccm Äthanol, zuvor mit Natrium und Phthalsäurediäthylester sorgfältig von Wasserspuren befreit, werden 43,2 g Natrium (1,3 Äquiv.) gelöst. Nach dem Erkalten versetzt man mit 370 g Malonsäurediäthylester (1,6 Äquiv.) und anschließend mit 327 g Phenyl-amyl-bromid, schüttelt um und läßt über Nacht stehen. Anschließend destilliert man zur Vervollständigung der Reaktion 700 ccm Alkohol aus siedendem Wasserbad ab. Ohne Isolierung des Malonesterderivats kocht man 4 Stunden mit 450 g Kaliumhydroxyd in 1500 ccm Wasser unter Rückfluß, destilliert den Rest des Alkohols ab und fällt nach dem Erkalten der alkalischen Lösung die 5-Phenyl-amyl-malonsäure mit Salzsäure aus. Nach Aufnehmen in Äther und Vertreiben des Lösungsmittels wird die Säure i. V. decarboxyliert und anschließend im Schwertkolben destilliert. Man erhält 269 g, 91% d. Th. an Phenyl-önanthsäure vom Sdp. 191—193°/12[22]).

Säurechlorid. 35 g Säure werden mit 23 g reinem Thionylchlorid bis zum Einsetzen der Reaktion gelinde erwärmt. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man 2 Stunden zum Sieden, zieht den Überschuß an Thionylchlorid i.V. ab und destilliert das Säurechlorid unverzüglich. Ausbeute 33 g, 87% d. Th. vom Sdp. 126,5—128,5°/1 oder 166,5—168°/13. Das Thionylchlorid wurde in Anlehnung an H. Meyer und K. Schlegl[23]) gereinigt: Destillieren über 10% seines Volumens an Chinolin, 2 Stunden Rückflußkochen mit 1/3 seines Volumens an reinem Leinöl, Abdestillieren unter Verwerfen des Vorlaufs.

---

[22]) J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2878 (1911); H. Staudinger u. F. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 714 (1923).

[23]) Mh. Chem. **34**, 569 (1913).

ω-Phenyl-capryl-säure (II, m = 8)

ε-Phenyl-capronsäure-methylester. Sdp. 153—155°/12.

6-Phenyl-n-hexanol-(1). Durch Reduktion mit Lithium-borhydrid in 87% Ausbeute erhalten. Sdp. 153,5—154,5°/11.

6-Phenyl-n-hexyl-bromid-(1). Umsatz mit Bromwasserstoff wie oben. Ausbeute 90% d. Th.; Sdp. 152,5—154,5°/11.

$C_{12}H_{17}Br$ (241,17)	Ber.	C 59,76	H 7,10
	Gef.	» 59,61	» 6,67

ω-Phenyl-caprylsäure. Aus dem Bromid mittels Malonester-Synthese wie oben bereitet. Sdp. 204—206°/11[24]).

Säurechlorid. Das beim Umsatz mit Thionylchlorid mit 93% d. Th. Ausbeute erhaltene ω-Phenyl-caprylsäurechlorid geht bei 168,5—170°/10 als farbloses Öl über.

ω-Phenyl-pelargonsäure (II, m = 9)

a) Kettenverlängerung um zwei Glieder

ω-Phenyl-önanthsäure-methylester. Sdp. 127—129°/1.

7-Phenyl-n-heptanol-(1). Aus 231 g Ester und 0,55 Mol Lithium-aluminium-hydrid erhält man 188 g Carbinol vom Sdp. 158—159,5°/10, 93% d. Th.

$C_{13}H_{20}O$ (192,29)	Ber.	C 81,19	H 10,48
	Gef.	» 80,92	» 10,37

7-Phenyl-n-heptyl-bromid-(1). Aus 180 g Alkohol, 280 ccm Bromwasserstoff-säure (d = 1,48) und 60 ccm Schwefelsäure isoliert man 219 g Bromid (92% d. Th.) vom Sdp. 168—171°/13.

$C_{13}H_{19}Br$ (255,20)	Ber.	C 61,18	H 7,50
	Gef.	» 61,97	» 7,51

Die Malonester-Synthese liefert 82% d. Th. an Phenyl-pelargonsäure vom Sdp. 206—208,5°/11. Die Säure erstarrt beim Erkalten[25]).

$C_{15}H_{22}O_2$ (234,33)	Ber.	C 76,88	H 9,46
	Gef.	» 76,57	» 9,28

b) Kettenverlängerung um sechs Glieder

8-Phenyl-octan-5-on-1-carbonsäure-äthylester. In einem mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler versehen Dreihalskolben bereitet man aus 99 g Phenyl-propylbromid und 16 g Magnesiumspänen in 500 ccm abs. Äther das Grignard-Reagens. Anschließend trägt man portionsweise unter Stickstoff-atmosphäre 55 g Cadmiumchlorid, das vorher bei 150° getrocknet und in der Kugelmühle gepulvert wurde, ein, wobei sich unter spontanem Sieden des Äthers die Bildung des unlöslichen Cadmium-dialkyls vollzieht. Bei dieser Reaktion bewährt sich ein hochtouriger V2A-Propellerrührer mit Drahtversteifung, dem Rührer von Hershberg[26]) entsprechend. Anschließend wird der Äther ab.

---

[24]) W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 2077 (1919). Die Ausbeute bei der Clemmensen-Reduktion der ω-Benzoyl-önanthsäure ist unbefriedigend.

[25]) H. S. Raper u. E. J. Wayne, Biochem. J. **22**, 188 (1928) bereiteten die Säure aus Benzol und Azelain-esterchlorid mit anschließender Clemmensen-Reduktion.

[26]) Org. Syntheses **17**, 31 (1937).

destilliert, zuletzt i. V. Der Rückstand wird mit 300 ccm abs., thiophenfreiem Benzol kräftig gerührt und 30 Min. rückflußgekocht; dann verdrängt man durch Abdestillieren von 60 ccm Benzol die letzten Reste des Äthers. Alsdann läßt man in die turbinierte Lösung ohne äußere Wärmezufuhr unter Stickstoff 76,5 g Adipinsäure-äthylester-chlorid in 200 ccm abs. Benzol zufließen, wobei die Reaktionslösung in gelindem Sieden bleibt. Nach halbstündigem Rückflußkochen und Erkalten zersetzt man den Überschuß der cadmium-organischen Verbindung durch vorsichtigen Wasserzusatz, behandelt dann unter weiterem Rühren mit 2n-Schwefelsäure, bis die Lösung klar ist. Nach Abtrennung der wäßrigen Phase im Scheidetrichter wäscht man die benzolische Lösung mit Wasser, 10-proc. Sodalösung und noch zweimal mit Wasser. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels geht der Rückstand bei 138—142°/0,002 als farbloses Öl über. Ausbeute 97 g, 82% d. Th.

ω-*Phenyl-pelargonsäure.* 97,5 g Ketoester werden mit 66 ccm 85-proc. Hydrazinhydrat in 400 ccm Diäthylen-glycol 3 Stunden auf 120° erhitzt. Anschließend zieht man Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat i. V. ab, wobei man die Badtemperatur im Laufe von 2 Stunden von 80° auf 140° steigert. Nach dem Erkalten gibt man 100 g Kaliumhydroxyd in Anteilen zu und erwärmt im Laufe einer Stunde auf 185°, wo die Stickstoffentwicklung einsetzt. Innerhalb 3 Stunden steigert man die Temperatur auf 220° und hält sie weitere 2 Stunden auf dieser Höhe. Nach dem Erkalten auf 110° versetzt man den hellbraunen Reaktionsbrei mit soviel siedendem Wasser, daß man eine klare Lösung erhält. Nach Filtrieren läßt man über Nacht im Kühlschrank das Kaliumsalz der Säure auskristallisieren, das nach dem Absaugen mit wenig Alkohol gewaschen und in der heißen wäßrigen Lösung mit konz. Salzsäure zersetzt wird. Die Carbonsäure wird in Benzol aufgenommen, erneut mit 2n-Natronlauge in die wäßrige Phase eingeschüttelt und nach Ausfällen mit Salzsäure wieder in frischem Benzol aufgenommen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels geht die Säure im Schwertkolben bei 143 bis 146°/0,002 als rasch erstarrendes, farbloses Öl über. Aus der Mutterlauge des Kaliumsalzes ließ sich durch eine analoge Reinigung noch eine kleine Menge der gleichen Carbonsäure gewinnen. Ausbeute 69,2 g, 84% d. Th. vom Schmp. 35—37°. Umlösen aus niedrigsied. Petroläther liefert farblose Nadeln vom Schmp. 39—40°. Lit. 29—30° [25]).

ω-*Phenyl-pelargonsäure-chlorid.* Die Carbonsäure wird in abs. Benzol oder trockenem Methylenchlorid mit reinem Phosphorpentachlorid (10% Überschuß) zuerst bei 0°, dann bei 30° in das Säurechlorid übergeführt. Nach Abziehen des Benzols, des Phosphor-oxychlorids und des Überschusses an PCl_5 i. V. kann das Säurechlorid destilliert werden. Sdp. 152,5—153,5°/0,2. Ausbeute 85% d. Th. Da die Destillation von geringfügiger Zersetzung begleitet ist, wurde bei den späteren Versuchen das rohe Säurechlorid nach Aufnehmen in Schwefelkohlenstoff verwendet.

ω-Phenyl-caprinsäure (II, m = 10)

Sebacinsäure-monoäthylester [27]). Die Abtrennung von Diester und Säure durch fraktionierte Destillation bei 10 mm ist nicht sonderlich wirkungsvoll. Wir lösten daher die Mittelfraktion unter guter Eiskühlung in einem kleinen Überschuß von 2n-Sodalösung unter mechanischer Rührung. Nach Ausschütteln restlichen Diesters mit Äther wird unter Einwerfen von Eis durch Eisessig-Zusatz auf p_H 5,5 gebracht. Der Halbester wird mit Äther ausgezogen, in welchem Sebacinsäure nicht löslich ist. Nach dem Vertreiben des Äthers i. V. bleibt die Estersäure mit Schmp. 36,5—37,5° zurück. Sdp. 200—202°/11.

[27]) S. Swan jr., R. Oehler u. R. J. Buswell, Org. Syntheses, Coll., Vol. **II**, 277.

ω-*Benzoyl-pelargonsäure* wird aus dem Esterchlorid, Benzol und Aluminiumchlorid nach [2]) bereitet.

ω-*Phenyl-caprinsäure*[2]). Die Clemmensen-Martin-Reduktion ergab nach 71 Stunden Reaktionsdauer 61% an roher Phenyl-caprinsäure. Zweckmäßiger ist das Arbeiten mit Lösungsvermittler. Dazu kocht man 61,5 g Benzoyl-pelargonsäure in 1250 ccm Äthanol und 315 ccm konz. Salzsäure mit 63 g frisch amalgamiertem Zink 20 Stunden unter Rückfluß. Nach Eingießen in 4 l Wasser wird mit Benzol ausgezogen, dessen Rückstand mit 15 g KOH in 100 ccm Alkohol gekocht. Die mit Salzsäure freigesetzte Carbonsäure wird wieder in Benzol aufgenommen und nach Entfernen des Lösungsmittels i. V. destilliert, wobei bei 216—220°/10 40 g Säure, 69% d. Th. übergehen. Ein reineres Präparat wird bei der wie oben durchgeführten Kishner-Wolff-Reduktion erhalten.

Säurechlorid. Die Aufarbeitung des mit Thionylchlorid bereiteten Carbonsäurechlorids durch Hochvakuum-Destillation liefert nur noch 70% Ausbeute. Sdp. 166—168°/1. In weiteren Versuchen wurde das mit Phosphorpentachlorid in Methylenchlorid hergestellte Säurechlorid unmittelbar cyclisiert.

11-Phenyl-undecansäure (II, m = 11)

10-Phenyl-6-keto-n-decan-1-carbonsäure-äthylester. Darstellung aus Phenyl-amyl-bromid und Adipin-ester-chlorid über die cadmium-organische Verbindung in 74% Ausbeute. Sdp. 160—170°/0,01.

11-Phenyl-undecansäure wird bei der Wolff-Kishner-Reduktion in Diglycol wie oben erhalten. Ausbeute 82% d. Th. vom Schmp. 32—44° und Sdp. 158 bis 161°. Zur Analyse wird das aus Petroläther umkristallisierte, bei 44,5—45,5° schmelzende Produkt noch einmal destilliert.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262,38) Ber. C 77,81 H 9,99
Gef. » 77,66 » 9,72

Säurechlorid durch Umsatz mit Phosphorpentachlorid in Methylenchlorid.

12-Phenyl-dodecansäure (ω-Phenyl-laurinsäure; II, m = 12)

a) Malonester-Synthese

ω-*Phenyl-caprinsäure-methylester.* Sdp. 193—196°/9.

10-Phenyl-n-decanol-(1). Mit Lithium-aluminiumhydrid in 97-proc. Ausbeute. Das Carbinol ist fest.

10-Phenyl-n-decyl-bromid-(1). Sdp. 144—148°/0,005.

ω-*Phenyl-laurinsäure.* Wie oben durch Malonester-Synthese. Sdp. 174°/0,008, Schmp. 56,5°.

b) Reaktion von Di-(β-phenyl-äthyl)-cadmium und Sebacinsäure-äthylester-chlorid

wird, wie bei M. D. Soffer, N. S. Strauß, M. D. Trail und K. W. Sherk[28]) beschrieben, vorgenommen. Anschließend Wolff-Kishner-Reduktion. Nach Umlösen aus Petroläther Schmp. 57—58°. Lit. 60,5—61,5° [28]).

$C_{19}H_{30}O_2$ (290,43) Ber. C 78,57 H 10,41
Gef. » 78,69 » 10,17

---

[28]) J. Amer. chem. Soc. **69**, 1684 (1947).

13-Phenyl-tridecansäure (II, m = 13)

12-Phenyl-9-keto-n-dodecan-1-carbonsäure-äthylester. Die Reaktion von Di-(γ-phenyl-propyl)-cadmium mit Sebacin-ester-chlorid wird, wie S. 61 beschrieben, durchgeführt. Sdp. 185—195°/0,01, Ausbeute 70% d. Th. Die bei der alkalischen Verseifung erhaltene Ketosäure schmilzt nach Umlösen aus Petroläther bei 55—56°.

$C_{19}H_{28}O_3$ (304,41) Ber. C 74,96 H 9,27
Gef. » 74,76 » 8,90

13-Phenyl-tridecan-säure. Wolff-Kishner-Reduktion gemäß S. 62. Sdp. 236 bis 237°/10, Schmp. 52—53° (aus niedrigsied. Petroläther).

$C_{19}H_{30}O_2$ (290,43) Ber. C 78,57 H 10,41
Gef. » 77,97 » 10,07

14-Phenyl-tetradecansäure (II, m = 14)

14-Phenyl-10-keto-tetradecansäure-äthylester. Aus 53 g 4-Phenyl-n-butylbromid-(1) erhält man über die cadmium-organische Verbindung mit 50 g Sebacinsäure-halbester-chlorid 54,5 g Ketoester als farbloses Öl vom Sdp. 185 bis 195°/0,003, Ausbeute 63% d. Th.

14-Phenyl-tetradecansäure wie üblich durch Wolff-Kishner-Reduktion. Sdp. 180—190°/0,007. Der Rohschmp. von 60—69° steigt nach Umlösen aus Eisessig und aus Cyclohexan auf 69,5—70°. Eine HV-destillierte Probe wird analysiert.

$C_{20}H_{32}O_2$ (304,46) Ber. C 78,89 H 10,60
Gef. » 78,52 » 10,54

Intramolekulare Acylierung von ω-Phenyl-fettsäure-chloriden mit Verdünnungsverfahren

Apparatur (Fig. 5). In einem 20-l-Topf steht auf einem mit Gummischlauch überzogenen Dreifuß ein 10-l-Kolben aus starkwandigem Duranglas mit NS 45. Der Aufsatz trägt einen Quecksilber-Rührverschluß, einen Einfüllstutzen und den Intensivrückflußkühler inkl. Verdünnungsaufsatz; das Rückflußrohr darf nicht zu englumig sein, da ein Saugeffekt unerwünscht ist. Der auf dem Rückflußkühler befindliche Tropftrichter besitzt einen sorgfältig eingeschliffenen, mit wenig Alipon gedichteten Hahn. Das Gasableitungsrohr am Tropftrichter wird aus Sicherheitsgründen noch mit einem absteigenden Schlangenkühler verbunden. Der aus Glas gefertigte Flügelrührer muß sorgfältig zentriert sein, damit bei den langen Reaktionszeiten keinerlei Störung auftritt. Als Heizbad dient Wasser, das mittels elektrischer Heizplatte, Kontaktthermometer und Relais auf etwa 55° gehalten wird.

Durchführung der Reaktion. Im Reaktionskolben überschichtet man 200 g in der Kugelmühle gemahlenes, wasserfreies Aluminiumchlorid mit 4 bis 5 l Schwefelkohlenstoff, zuvor über Aluminiumchlorid destilliert. In die lebhaft siedende, kräftig gerührte Mischung läßt man im Laufe der unten angegebenen Reaktionszeit das Säurechlorid, gelöst in 2 bis 3 l wasserfreiem Schwefelkohlenstoff, in gleichmäßigem Tempo zutropfen. Bei der unter Dunkelfärbung erfolgenden Reaktion scheiden sich an der Kolbenwandung und am Rührer braune Krusten ab. Selbstverständlich bedarf es der sorgfältigen Beachtung der Sicher-

Ringketon	A	B	C	D	E	F
I, n = 8	0,300	200+200	4	3	170	75
8	0,300	150+3 · 30	4	2,5	115	76
VI, n = 13	0,100	240	4	2	88	0,7
13	0,140	200+250*)	5	2	300	2,6
13	0,115	200+100	5	2	100	1,8
14	0,128	200	4	2	106	22
14	0,143	235	5	2	180	25
15	0,086	200	4,5	2	110	28
16	0,124	215	4	2,1	110	36
16	0,072	225	5	2	95	31
17	0,088	160	4	2	107	33
17	0,117	250	5,5	2	160	36
18	0,055	200	5	2	120	35

*) Alle 8 Stdn. werden 6—8 g $AlCl_3$ zugefügt.

heitsvorschriften, Kontrolle des Kühlwassers, Rücklaufs usw. Nach Abschluß der Reaktion wird das Lösungsmittel unter Rühren über einen Schlangenkühler abdestilliert. Zur Aufarbeitung wird der Rückstand mit 5 kg gestoßenem Eis und $^1/_2$ l konz. Salzsäure hydrolysiert. Beim kräftigen Durchschütteln mit 600 ccm Benzol bleibt der hochmolekulare Anteil des Reaktionsproduktes als braune, schwammige Masse ungelöst. Dieses Produkt wird nach Absaugen und Trocknen (i. V.) mit dem benzolischen Auszug aus der Hülse extrahiert. Das anschließende Waschen der Benzollösung mit 300 ccm 5-proc. Natronlauge ist vorsichtig vorzunehmen, um Emulsionsbildung zu vermeiden. Die zuletzt mit Wasser gewaschene Lösung wird eingeengt, der Rückstand aus dem Schmitt-Coutelle-Kolben[29]) im Hochvakuum destilliert.

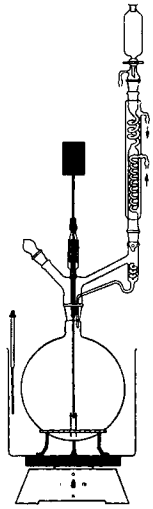


Fig. 5

Die obenstehende Tab. faßt die Ergebnisse der Cyclisierungsversuche zusammen. Es bedeuten A = eingesetztes Säurechlorid in Mol, B = Aluminiumchlorid in Gramm, C = vorgelegter Schwefelkohlenstoff in Liter, D = Volumen der Schwefelkohlenstoff-Lösung des Säurechlorids in Liter, E = Reaktionszeit in Stunden, F = prozentuale Ausbeute an rohem, bei der HV-Destillation erhaltenen Ringketon.

Die 1,2,3,4-Benzo-cycla-1,3-dien-5-one und Derivate

1,2,3,4-Benzo-cyclotrideca-1,3-dien-5-on (VI, n = 13)

Das gegen 150°/HV übergehende Ringketon wird in Äthanol mit Natriumacetat und Semicarbazid-chlorhydrat auf dem Wasserbad erwärmt und nach einstündigem Sieden in Wasser eingegossen. Das sich als braunes Öl absetzende Semicarbazon wird nach Dekantieren mit Cyclohexan ausgekocht; mit der Lösung von Verunreinigungen wird dabei das *Semicarbazon* kristallin. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 199—201°.

$C_{16}H_{23}ON_3$ (273,37) Ber. C 70,29 H 8,48 N 15,37
Gef. » 69,58 » 8,45 » 15,47

[29]) Chem. Fabrik **14**, 200 (1941).

Aus 0,2 g Semicarbazon wird mit 2n-Schwefelsäure und Äthanol auf siedendem Wasserbad das Ringketon freigesetzt. Das über die Benzollösung isolierte Keton geht im Mikrokölbchen bei 0,003 mm bei einer Badtemp. von 120—125° als farbloses Öl über.

Oxim. 92 mg Keton werden mit 0,25 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,46 g Natriumacetat-trihydrat in 5 ccm 60-proc. Äthanol eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Eingießen in Wasser wird in 10 ccm Benzol aufgenommen und nach Waschen mit Wasser i. V. eingeengt. Es bleiben 82 mg Oxim vom Schmp. 116—123° zurück. Der Schmp. steigt nach 2-maligem Umlösen aus Methanol auf 129—131°.

$C_{15}H_{21}ON$ (231,33) Ber. N 6,06 Gef. N 5,59

Oxydativer Abbau. 44 mg Keton werden in 4 ccm Pyridin und 1 ccm Wasser gelöst und bei 100° mit Kaliumpermanganat in kleinen Anteilen oxydiert. Bei der anschließenden Reduktion des Braunsteins mit schwefliger Säure fällt die Terephthalsäure aus; nach Reinigung durch Lösen in 2n-Natronlauge und Ausfällung mit Salzsäure erhält man 18,5 mg, die durch 4-stündiges Kochen mit 1,5 ccm Methanol und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure verestert werden. Nach Zusatz von Benzol wird mit Wasser ausgeschüttelt, mit 2n-Natronlauge und Wasser gewaschen, eingeengt und aus dem Mikrokölbchen i. V. destilliert: 12 mg Terephthalsäure-dimethylester vom Schmp. 133—135°, die mit einem authentischen Präparat keine Depression geben.

p-Nitro-phenylhydrazon. Das wie üblich bereitete Hydrazon des 13-gliedrigen Ring-Ketons kommt aus Methanol in hellgelben Nadeln vom Schmp. 204 bis 204,5°.

$C_{21}H_{25}O_2N_3$ (351,43) Ber. C 71,77 H 7,17 N 11,96
Gef. » 71,48 » 7,24 » 11,94

Das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* kristallisiert aus Methanol in zitronengelben Nadeln vom Schmp. 180—181°. Eine tiefer gefärbte Kristallfraktion aus der Mutterlauge konnte nicht rein erhalten werden.

$C_{21}H_{24}O_4N_4$ (396,43) Ber. C 63,62 H 6,10
Gef. » 63,27 » 5,83

Phenyl-semicarbazon. Dieses in Methanol unter Zusatz von etwas Eisessig bereitete Derivat zeigt nach mehrfachem Umlösen aus Methanol einen Schmp. von 200—202°.

$C_{22}H_{27}ON_3$ (349,46) Ber. C 75,61 H 7,79
Gef. » 75,60 » 7,79

1,2,3,4-Benzo-cyclotetradeca-1,3-dien-5-on (VI, n = 14)

Das bei Hochvakuum-Destillation erhaltene rohe Ringketon erstarrt beim Erkalten und zeigt den Schmp. 86—90°. Nach mehrfachem Umlösen aus Methanol schmilzt das farblose Keton bei 92,5—93°. Die Substanz ist in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich.

$C_{16}H_{22}O$ (230,34) Ber. C 83,42 H 9,63
Gef. » 82,89; 82,95 » 9,59; 9,33

Bei der Aufarbeitung des Cyclisierungsversuchs erhält man einen sauren Anteil (0,4 g), der bei wiederholter Mikrodestillation bei 122—125°/0.3 übergeht. Die Analyse stimmt auf das intermolekulare Acylierungsprodukt. Die Verbindung wurde noch nicht näher untersucht.

$C_{32}H_{46}O_3$ (478,69) Ber. C 80,28 H 9,69
Gef. » 80,62 » 9,20

Oxydativer Abbau von VI, n = 14. 1 mMol wird wie oben in wäßrigem Pyridin mit Kaliumpermanganat oxydiert, bis nach 70 Stunden die Permanganatfarbe erhalten bleibt. Bei der Reduktion durch Einleiten von Schwefeldioxyd scheiden sich 150 mg (90% d. Th.) Terephthalsäure aus. Nach Veresterung mit Methanol Schmp. 133—134°; Mischschmp. zeigt Identität mit Terephthalsäuredimethylester.

Semicarbazon von VI, n = 14. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 207—208°.

$C_{17}H_{25}ON_3$ (287,39) Ber. C 71,04 H 8,77 N 14,62
Gef. » 71,44 » 8,55 » 14,56

p-Nitro-phenylhydrazon. Goldfarbene Kristalle vom Schmp. 189,5—190°.

$C_{22}H_{27}O_2N_3$ (365,46) Ber. N 11,50 Gef. N 11,72

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Orangegelbe Kristalle aus Methanol vom Schmp. 177—177,5°.

$C_{27}H_{26}O_4N_4$ (410,46) Ber. C 64,37 H 6,38 N 13,65
Gef. » 64,51 » 6,21 » 13,43

2,4,6-Trinitro-phenylhydrazon. Nach Umlösen aus Methanol orangefarbene Kristalle vom Schmp. 194—195°.

$C_{22}H_{25}O_6N_5$ (455,46) Ber. C 58,01 H 5,53 N 15,38
Gef. » 57,88 » 5,28 » 15,55

Oxim. Das in 87-proc. Ausbeute erhaltene Oxim schmilzt nach 3-maligem Umlösen aus Methanol bei 117—117,5°.

$C_{16}H_{23}ON$ (245,35) Ber. C 78,32 H 9,45
Gef. » 78,72 » 9,27

Cinnamal-Verbindung. Die Kondensation des Ringketons mit Zimtaldehyd vollzieht sich in Methanol unter Alkalikatalyse bei 20°. Aus Alkohol blaßgelbe Nadeln vom Schmp 121—121,5°.

1,2,3,4-Benzo-cyclotetradeca-1,3-dien-5-ol. Die Reduktion des Ketons VI, n = 14 mit Lithium-aluminium-hydrid liefert das Carbinol, das nach Umlösen aus tiefsied. Petroläther bei 60—62° schmilzt.

$C_{16}H_{24}O$ (232,35) Ber. C 82,70 H 10,41
Gef. » 81,94 » 9,94

Da die Reinigung des Carbinols nicht einfach ist, wurde das *3,5-Dinitrobenzoat* bereitet, das nach Umlösen aus Methanol bei 94° schmilzt.

$C_{23}H_{26}O_6N_2$ (426,45) Ber. C 64,78 H 5,15
Gef. » 64,97 » 6,24

1,2,3,4-Benzo-cyclopentadeca-1,3-dien-5-on (VI, n = 15)

Die HV-Destillation des Versuchs von Seite 65 führt bei 120—122°/0,005 zu 5,95 g Keton vom Schmp. 41—43°. Umlösen aus Methanol steigert den Schmp. auf 44,5—45°. Ein frisch destilliertes Präparat wird analysiert.

$C_{17}H_{24}O$ (244,36) Ber. C 83,55 H 9,90
Gef. » 83,46 » 10,09

Oxim. 0,5 g Keton geben 0,48 g Oxim, das nach dreimaligem Umlösen aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 137—137,5° erhalten wird.

$C_{17}H_{25}ON$ (259,38) Ber. C 78,71 H 9,72
Gef. » 78,61 » 9,70

p-Nitro-phenylhydrazon. Das in Alkohol-Eisessig bereitete Hydrazon kristallisiert relativ langsam in gelben Tafeln vom Schmp. 169—170°.

$C_{23}H_{29}O_2N_3$ (379,49)	Ber.	C 72,79	H 7,70
	Gef.	» 72,97	» 7,62

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Aus Alkohol-Essigester orangefarbene Kristalle vom Schmp. 130—130,8°.

$C_{23}H_{28}O_4N_4$ (424,49)	Ber.	C 65,07	H 6,65
	Gef.	» 65,35	» 6,58

1,2,3,4-Benzo-cyclopentadeca-1,3-dien-5-ol. Das mit Lithiumalanat in Äther bereitete Carbinol schmilzt nach zweimaligem Umlösen aus Petroläther bei 85—85,5°. Zur Analyse gelangt ein im HV destilliertes Präparat.

$C_{17}H_{26}O$ (246,38)	Ber.	C 82,87	H 10,64
	Gef.	» 82,54	» 10,46

1,2,3,4-Benzo-cyclohexadeca-1,3-dien-5-on (VI, n = 16)

Mit 57,5—70° zeigt das in 36-proc. Ausbeute erhaltene Rohketon weite Schmp.-Grenzen. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 78—78,5°.

$C_{18}H_{26}O$ (258,39)	Ber.	C 83,66	H 10,14
	Gef.	» 83,60	» 10,28

Oxim. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 120—120,5°.

$C_{18}H_{27}ON$ (273,40)	Ber.	C 79,07	H 9,96
	Gef.	» 79,10	» 10,08

p-Nitro-phenylhydrazon. Das sattgelbe Hydrazon schmilzt nach Umlösen aus Methanol bei 156—157°.

$C_{24}H_{31}O_2N_3$ (393,51)	Ber.	C 73,25	H 7,94	N 10,68
	Gef.	» 73,05	» 7,93	» 10,72

Das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* kommt aus Methanol in ziegelroten Kristallen vom Schmp. 154°.

$C_{24}H_{30}O_4N_4$ (438,51)	Ber.	C 65,73	H 6,90	N 12,78
	Gef.	» 65,79	» 6,86	» 12,94

Das *2,4,6-Trinitro-phenylhydrazon* ist rot-orange gefärbt. Schmp. 184,5 bis 185,5° (Methanol).

$C_{24}H_{29}O_6N_5$ (483,51)	Ber.	C 59,61	H 6,05	N 14,49
	Gef.	» 59,87	» 6,01	» 14,65

1,2,3,4-Benzo-cyclohexadeca-1,3-dien-5-ol. Das wie oben erhaltene Carbinol schmilzt bei 65—67°.

1,2,3,4-Benzo-cycloheptadeca-1,3-dien-5-on (VI, n = 17)

Das mit einem Roh-Schmp. 58—72° anfallende Keton kommt aus Methanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 73,5—74°. Sdp. 130—132°/0,001.

$C_{19}H_{28}O$ (272,41)	Ber.	C 83,77	H 10,36
	Gef.	» 84,05	» 10,19

Oxim. Dieses wie üblich bereitete Derivat kommt aus Methanol in farblosen Kristallen vom Schmp. 120—121°.

$C_{19}H_{29}ON$ (287,43)	Ber.	C 79,39	H 10,17
	Gef.	» 79,72	» 10,36

Das orangefarbene *4-Nitro-phenylhydrazon* schmilzt bei 182,5—183°.

$C_{25}H_{33}O_2N_3$ (407,54)	Ber.	C 73,67	H 8,16	N 10,31
	Gef.	» 73,48	» 8,17	» 10,38

Das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* ist rot-orange und schmilzt bei 152° nach Umkristallisieren aus Methanol.

$C_{25}H_{32}O_4N_4$ (452,54)	Ber.	C 66,35	H 7,13	N 12,38
	Gef.	» 66,22	» 6,78	» 12,86

2,4,6-Trinitro-phenylhydrazon. Aus Methanol rot-orangefarbene Kristalle vom Schmp. 196—197°.

$C_{25}H_{31}O_6N_5$ (497,54)	Ber.	C 60,35	H 6,28	N 14,08
	Gef.	» 60,73	» 6,69	» 14,46

Das mit Lithium-alanat erhaltene *Carbinol* kommt aus Petroläther in farblosen Kristallen vom Schmp. 75—76°.

1,2,3,4-Benzo-cycloheptadeca-1,3-dien

Die mit 5 mMol durchgeführte Wolff-Kishner-Reduktion liefert in 81-proc. Ausbeute den Kohlenwasserstoff, der nach mehrmaliger Fraktionierung bei 182—184°/8 als blaßgelbes Öl übergeht. $n_D = 1{,}5191$ bei 25°.

$C_{19}H_{30}$ (258,43)	Ber.	C 88,30	H 11,70
	Gef.	» 87,67	» 11,23

1,2,3,4-Benzo-cyclooctadeca-1,3-dien-5-on (VI, n = 18)

Die übliche Aufarbeitung liefert 5,5 g eines blaßgelben, nicht kristallisierenden Öls vom Sdp. 135—140°/0,02 (Rohausbeute 35% d. Th.). Halbstündiges Erwärmen mit Natriumacetat und Semicarbazid-chlorhydrat in wäßrigem Alkohol auf dem Wasserbad führt zu 4,8 g eines bei 191—194° schmelzenden Semicarbazons. Ein Öl-Anteil, der sich unter diesen Bedingungen der Semicarbazon-Bildung entzogen hat, bedarf weiterer Untersuchung. Nach dreimaligem Umlösen aus Äthanol schmilzt das *Semicarbazon* bei 194—195°.

$C_{21}H_{33}ON_3$ (343,50)	Ber.	C 73,42	H 9,68
	Gef.	» 73,03	» 9,59

Beim Rückflußkochen mit gleichen Volumina 2n-Schwefelsäure und Äthanol wird das Semicarbazon zerlegt. Das bei 140—150°/0,05 übergehende *Keton* schmilzt bei 52—54°, nach Umlösen aus Methanol und erneuter HV-Destillation bei 54—54,5°.

$C_{20}H_{30}O$ (286.44)	Ber.	C 83,86	H 10,56
	Gef.	» 83,26	» 10,05

Das *Oxim* schmilzt nach Umlösen aus Methanol bei 128—129°.

$C_{20}H_{31}ON$ (301,46)	Ber.	C 79,68	H 10,37
	Gef.	» 79,98	» 10,66

p-Nitro-phenyl-hydrazon. Aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 185—186°.

$C_{26}H_{35}O_2N_3$ (421,56)	Ber.	C 74,07	H 8,37
	Gef.	» 74,52	» 8,06

Das orangerote *2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon* zeigt nach Umkristallisieren aus Äthanol den Schmp. 143,5—144°.

$C_{26}H_{34}O_4N_4$ (466,56)	Ber.	C 66,93	H 7,35
	Gef.	» 67,10	» 7,53

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München
und dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 26. Dezember 1953)

Zum Radikalzerfall des Phenyl-azo-triphenylmethans

Von *Rolf Huisgen* und *Herbert Nakaten**)

(Mit 1 Figur im Text)

Die Radikalreaktionen im Lösungszustand haben sich in den letzten Jahrzehnten zu einer reichen Domäne der organischen Chemie entwickelt. Nur selten gelingt es so klar wie hier, die Entwicklungslinie eines Arbeitsgebiets auf eine richtungweisende Arbeit zurückzuverfolgen. In einer vor 30 Jahren erschienenen Untersuchung über den Zerfall des Phenyl-azo-triphenylmethans konnten H. Wieland, E. Popper und H. Seefried[1]) das Auftreten des freien Phenylradikals an seinen Folgereaktionen erkennen.

Beim Zerfall des genannten Azokörpers in gesättigten Kohlenwasserstoffen wurden Triphenylmethan, Benzol und etwas Tetraphenylmethan isoliert, während die Fahndung nach Diphenyl vergebens war. Diese Versuche leiteten die heute gesicherte Erkenntnis ein, daß die von den Gasreaktionen bekannte Radikaldimerisierung und -disproportionierung in der Lösung nur dann ein merkliches Ausmaß annehmen, wenn die freien Radikale so stark mesomeriestabilisiert sind, daß sie „aufeinander warten" können. Einem kurzlebigen Radikal wie dem freien Phenyl bietet sich in den zahlreichen Stößen mit den Molekülen des Lösungsmittels und gelösten Stoffs längst eine Reaktionschance, bevor es auf ein zweites Radikal seiner Art trifft[2]). Bei einer derartigen Reaktion des Radikals mit einem Neutralmolekül der Lösung entsteht zwangsläufig ein neues Radikal, das seinerseits einen Reaktionspartner suchen muß. Die meisten Umsetzungen freier Radikale in der Lösung zeigen den Charakter von *Kettenreaktionen*, wie sich inzwischen herausgestellt hat.

Im Lichte dieser Erkenntnis erschien uns eine erneute Bearbeitung der erwähnten klassischen Zerfallsreaktion angezeigt, wobei unsere besondere Aufmerksamkeit der Phenylierung aromatischer Verbindungen galt. H. Wieland und K. Heymann[3]) sowie D. H. Hey[4]) konnten zeigen, daß zerfallendes Phenyl-azo-triphenylmethan (hinfort PATM) kerngebundenen Wasserstoff aromatischer

*) Diplomarbeit, München 1949; Dissertation, Tübingen 1951.

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1816 (1922); Zündung der Styrol-Polymerisation: G. V. Schulz, Naturwissenschaften **27**, 659 (1939); Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **47**, 265 (1941).

[2]) Eine gute und vollständige Übersicht über Radikalreaktionen gibt W. A. Waters, The Chemistry of Free Radicals, 2. Aufl., Oxford 1948.

[3]) Liebigs Ann. Chem. **514**, 145, 154 (1934).

[4]) J. chem. Soc. [London] **1934**, 1966.

Lösungsmittel gemäß Brutto-Schema I durch Phenyl zu ersetzen vermag; später fand man auch andere Quellen für radikalisches Phenyl wie Dibenzoyl-peroxyd oder Benzol-diazo-acetat zu dieser Phenylierungsreaktion befähigt.

$$\text{I} \quad \mathrm{Ar{-}H + C_6H_5{-}N{=}N{-}Tr \longrightarrow Ar{-}C_6H_5 + N_2 + Tr{-}H}$$
$$\mathrm{Tr = -C(C_6H_5)_3}$$

Verschiedene Reaktionsmechanismen werden dem Brutto-Schema I gerecht. Die einfachste Möglichkeit, die wohl auch der Auffassung von Wieland und Heymann[3]) entspricht, ohne daß sich diese Autoren im Detail festgelegt hätten, ist die folgende:

$$\begin{aligned} \text{A)} \quad & \mathrm{C_6H_5{-}N{=}N{-}Tr \longrightarrow C_6H_5^{\bullet} + N_2 + Tr^{\bullet}} \\ & \mathrm{C_6H_5^{\bullet} + Ar{-}H \longrightarrow C_6H_5{-}Ar + H^{\bullet}} \\ & \mathrm{H^{\bullet} + Tr^{\bullet} \longrightarrow Tr{-}H} \end{aligned}$$

Es kommt dabei also nicht zur Ausbildung einer Radikalkette, bzw. diese wird nach dem ersten Glied schon durch Rekombination zweier Teilchen mit ungepaartem Elektron abgebrochen. Da eines der Radikale, das Triphenyl-methyl, stabil ist und auf den Reaktionspartner warten kann, erscheint dieser Abbruch möglich. Voraussetzung ist lediglich, daß es in einer „Anlaufreaktion" zu einer ausreichend hohen Konzentration an Triphenylmethyl-Radikal kommt, die ein Abfangen des atomaren Wasserstoffs gewährleistet.

Wenn im folgenden der Nachweis des „aktiven Wasserstoffs" diskutiert wird, ist dieser nicht notwendig mit Wasserstoffatomen gleichzusetzen. Wahrscheinlicher noch erscheint uns eine Reaktion des Triphenyl-methyls mit dem resonanzstabilisierten Primäraddukt des Phenyl-Radikals an die aromatische Verbindung:

$$\begin{aligned} & \mathrm{C_6H_5^{\bullet} + Ar{-}H \longrightarrow C_6H_5{-}ArH^{\bullet}} \\ & \mathrm{C_6H_5{-}ArH^{\bullet} + Tr^{\bullet} \longrightarrow C_6H_5{-}Ar + Tr{-}H} \end{aligned}$$

In dieser experimentell von der erstgegebenen nicht unterscheidbaren Reaktionsfolge übernimmt das radikalische Primäraddukt die Rolle des aktiven Wasserstoffs.

Der Chemismus B stellt eine Erweiterung von A dar, bei der es zur Ausbildung einer Kette kommt. Wenn sich dem aktiven Wasserstoff nicht sofort ein Triphenyl-methyl zur Reaktion anbietet, erscheint eine Attacke auf das in viel höherer Konzentration vorhandene PATM denkbar. Im Gegensatz zu A kann hier ein Dissoziationsakt zum Umsatz beliebig vieler Moleküle führen.

$$\begin{aligned} \text{B)} \quad \text{Start} \quad & \mathrm{C_6H_5{-}N{=}N{-}Tr \longrightarrow C_6H_5^{\bullet} + N_2 + Tr^{\bullet}} \\ \text{Kette a)} \quad & \mathrm{C_6H_5^{\bullet} + ArH \longrightarrow C_6H_5{-}Ar + H^{\bullet}} \\ \text{b)} \quad & \mathrm{H^{\bullet} + C_6H_5{-}N{=}N{-}Tr \longrightarrow C_6H_5^{\bullet} + N_2 + TrH} \\ \text{Abbruch} \quad & \mathrm{Tr^{\bullet} + H^{\bullet} \longrightarrow TrH} \\ & \mathrm{Tr^{\bullet} + C_6H_5^{\bullet} \rightarrow Tr{-}C_6H_5} \end{aligned}$$

Mit großen Kettenlängen wird man kaum rechnen dürfen, zumal sich eine andere Reaktionsweise des aktiven Wasserstoffs mit dem Startmaterial als günstig voraussehen läßt:

$$H^{\bullet} + C_6H_5{-}N{=}N{-}Tr \longrightarrow C_6H_6 + N_2 + Tr^{\bullet}$$

Eine dritte Möglichkeit liegt in einem „kryptoradikalischen" Reaktionsverlauf (Mechanismus C), wie er für den Zerfall aromatischer Diazoester in aromatischen Lösungsmitteln wahrscheinlich gemacht wurde[5]). Es kommt dabei gar nicht zum Auftreten *freier* Radikale; schon während des Dissoziationsvorgangs unterhält die Molekel des Azokörpers Beziehungen zu einem Lösungsmittelmolekül, dessen Homolyse im Zuge der Reaktion erfolgt. Wir haben hier also eine Art *gezielter* Radikalreaktion vor uns, deren Ablauf mit I (S. 71) beschrieben wird.

Eine Kombination der präparativen und der reaktionskinetischen Methodik sollte eine Entscheidung zwischen den drei diskutierten Mechanismen ermöglichen. Durch eine sorgfältige Aufarbeitung bemühten wir uns zunächst um eine möglichst vollständige Erfassung der Reaktionsprodukte, wobei Verluste in der Biaryl-Fraktion infolge Flüchtigkeit bei der präparativen Isolierung nicht zu vermeiden waren. Es erwies sich als zweckmäßig, die Zersetzungstemperatur des PATM nicht über 50° zu steigern. Wie ein Blick auf die Tab. 1 lehrt, verlaufen die nur von geringer Verfärbung begleiteten Reaktionen keineswegs eindeutig; die Aufarbeitung durch Vakuumdestillation liefert stets mehr oder weniger starke Rückstände. Die Stickstoff-Freisetzung ist quantitativ. Durch Bestrahlung mit UV-Licht läßt sich ein rascher Zerfall von PATM

Tab. 1

Zerfall des PATM in aromatischen Lösungsmitteln bei 50°

Ar-H	Ausbeuten in % d. Th.		
	C_6H_5-Ar	Tr-H	Andere Reaktionsprodukte
Benzol	47	59	1 Tetraphenyl-methan
Benzol	56	57	2 Trityl-peroxyd
Benzol a)	58	50	
Pyridin	40	54	7 Triphenylmethyl-phenyl-pyridin
Nitrobenzol	25 b)	37	

a) Photochem. Zersetzung bei 20°; b) isoliert als Amino-diphenyl.

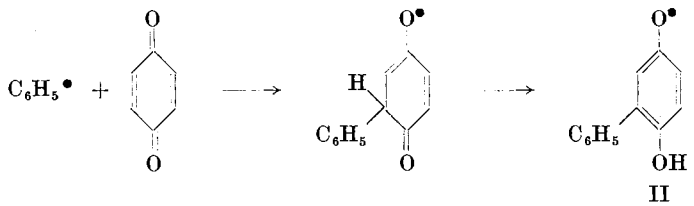
schon bei Raumtemp. auslösen; daß bei diesem Versuch die anschließende Behandlung mit Sauerstoff kein Trityl-peroxyd ergab, nimmt angesichts der Lichtlabilität des freien Triphenyl-methyls nicht wunder. Im übrigen ist die Übereinstimmung in der Bilanz der thermischen und photochemischen Reaktion in Benzol mit

[5]) R. Huisgen u. G. Horeld, Liebigs Ann. Chem. **562**, 137 (1949).

Mechanismus C nur schwer zu vereinbaren. Der Zerfall in Pyridin liefert neben den Phenyl-pyridinen eine kristallisierte, bei 213° schmelzende Verbindung, deren Formel $C_{30}H_{23}N$ auf ein durch Triphenyl-methyl-Rest substituiertes Phenyl-pyridin hinweist.

Erstaunlich schien uns anfangs im Rahmen der Chemismen A und B die hohe Ausbeute an Triphenyl-methan. Auf die ungewöhnlich schwere Reduzierbarkeit des Triphenyl-methyl-Radikals im System Metall + Säure wiesen W. Schlenk und L. Mair[6]) sowie J. Schmidlin und A. Garcia-Banus[7]) geradezu als Kuriosität hin. Zu beachten ist dabei allerdings, daß der „aktive Wasserstoff" des Mechanismus A nicht gleichzusetzen ist mit dem „nascierenden Wasserstoff", der Elektron + Proton bedeutet.

Schon die Wielandsche Arbeit[3]) bemüht sich um einen Nachweis des aktiven Wasserstoffs beim PATM-Zerfall; in Gegenwart von Chinon wurde Chinhydron neben Phenyl-chinon und Hydrochinon-bistrityl-äther erhalten. Beim Zerfall in Benzol in Anwesenheit eines 16-fach molaren Überschusses an p-Benzochinon konnten wir 28% der theor. zu erwartenden Chinhydron-Menge isolieren, jedoch weder Diphenyl noch Triphenyl-methan nachweisen. Wenn der Azokörper resp. seine Spaltprodukte vollständig mit Chinon ausreagieren auf Kosten der Reaktion mit Benzol, kann die Chinhydron-Bildung nicht als Nachweis für aktiven Wasserstoff im Sinne der Mechanismen A oder B befriedigen. Die Anlagerung des Phenyl-Radikals an die Chinon-Molekel dürfte zu einem Semichinon der Formel II führen, das durch Disproportionierung und Redox-Reaktion ohne Beteiligung atomaren Wasserstoffs Chinhydron und Phenyl-chinon ergibt:



II

2 II ⟶ 2-Phenyl-chinon + 2-Phenyl-hydrochinon

2-Phenyl-hydrochinon + Chinon ⟶ 2-Phenyl-chinon + Hydrochinon

Diese Art der Chinhydron-Bildung fand Bestätigung in einem Zerfallsversuch des Azokörpers in Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart von Chinon; für das Auftreten von 37% d. Th. an Chinhydron kann hier nur der Wasserstoff des Chinons selbst verantwortlich sein.

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1174 (1911).

[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 3188 (1912).

Eine sicherere Möglichkeit, den aktiven Wasserstoff nachzuweisen, bietet das von R. Kuhn und D. Jerchel[8]) als Reduktionsindikator eingeführte Triphenyl-tetrazolium-chlorid. PATM-Zerfall in Pyridin in Gegenwart des Indikators gestattete die Isolierung von 36% d. Th. des Farbstoffs Triphenyl-formazan, der reduzierten Stufe. Auch Nitrobenzol wird im Zuge des PATM-Zerfalls reduziert, wie der Nachweis einer kleinen Menge Anilin zeigt.

Wird Mechanismus C damit schon recht unwahrscheinlich, so widerspricht diesem kryptoradikalischen Verlauf vollends das Ergebnis einiger Versuche, bei denen Triphenyl-methyl als Produkt der primären Dissoziation abgefangen wurde. Läßt man die Zersetzung des PATM in Benzol unter Schütteln in einer NO-Atmosphäre vonstatten gehen, dann tritt kein Triphenyl-methan im Reaktionsprodukt auf; 49% d. Th. an Triphenyl-carbinol lassen sich als vermutliches Folgeprodukt des nicht faßbaren Nitroso-triphenyl-methans isolieren. Günstiger zum Abfangen indermediärer Radikale erwies sich elementares Jod. Dabei ist jedoch zu beachten, daß das aus Triphenyl-methyl und Jod gebildete Trityl-jodid in der Lösung in einem Dissoziationsgleichgewicht vorliegt[9]):

$$Tr{-}J \rightleftarrows Tr^{\bullet} + {}^1/_2\, J_2$$

Wir wandten daher den Kunstgriff an, dessen sich K. Ziegler und P. Orth[10]) bei der Messung der Dissoziationsgeschwindigkeit des Hexaphenyl-äthans erfolgreich bedienten. Alkoholzusatz überführt das Trityl-jodid in den nicht mehr dissoziationsfähigen Trityl-äthyl-äther; der freiwerdende Jodwasserstoff wird durch das als aromatisches Lösungsmittel dienende Pyridin gebunden. Der Zerfall des PATM in 6 Vol.% Äthanol enthaltendem Pyridin in Anwesenheit einer dem PATM äquimolaren Menge Jod ergab 77% d. Th. Trityläthyläther neben 46% Jodbenzol und 5% Phenyl-pyridin; die Fahndung nach Triphenyl-methan war vergebens. Der Einwand, daß Jod möglicherweise einen gerichteten Zerfall des PATM unter Bildung der jodhaltigen Produkte auslöse, wurde durch die unten beschriebenen kinetischen Versuche entkräftet. Die mit Jod in Reaktion tretenden Intermediär-Produkte können somit nichts anderes als die bei der primären Dissoziation entstehenden *freien Radikale* Phenyl und Triphenyl-methyl sein.

Die Erwartung, daß nach dem Ausscheiden von C die kinetische Methode eine Entscheidung zwischen den Chemismen A und B ermöglicht, hat sich erfüllt. Zunächst wurde die Zerfallskinetik des

[8]) Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 949 (1941); s. a. W. Ried, Ang. Chem. **64**, 391 (1952).

[9]) M. Gomberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1822 (1902).

[10]) Liebigs Ann. Chem. **479**, 292 (1930).

PATM in reinen aromatischen Lösungsmitteln aufgenommen, wobei die Entbindung des Stickstoffs aus der kräftig gerührten Lösung volumetrisch verfolgt wurde. Wie Fig. 1 zeigt, folgt der Zerfall streng dem Gesetz der ersten Reaktionsordnung. Die Tab. 2 enthält

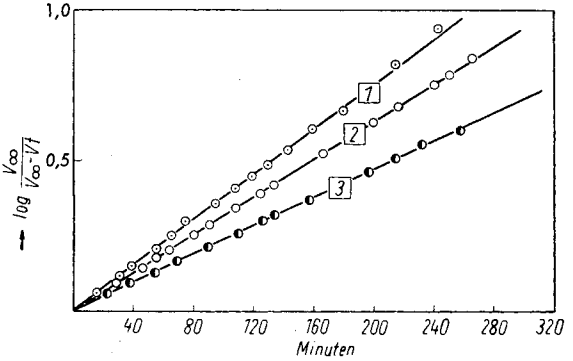


Fig. 1
Zerfall des PATM in Benzol (1), Nitrobenzol (2) und Anilin (3) bei 50°

die bei verschiedenen Temperaturen gemessenen Halbwertszeiten, aus denen sich für den Zerfall in Benzol eine Aktivierungsenergie von 29,8 kcal, in Anilin eine solche von 30,0 kcal ergibt. Bei der Photolyse des PATM tritt die thermische Spaltung praktisch nicht in Konkurrenz; unter den gewählten Bestrahlungsbedingungen wurde eine Halbwertszeit von nur 12 Minuten bei 20° ermittelt.

Tab. 2
PATM-Zerfall in verschiedenen Lösungsmitteln

Lösungsmittel	Temp.	Halbwertszeit (Min.)
Benzol	50,0	80
»	55,0	40
»	60,0	20
Pyridin	50,0	83
Nitrobenzol	50,0	96
Anilin	50,0	126
»	55,0	61
»	60,0	31
Benzol-Anilin 7:1	50,0	80
» » 1:1	50,0	92
Cyclohexan	50,0	93
Tetrachlorkohlenstoff	50,0	85

Der Rückschluß von der gefundenen Reaktionsordnung auf den monomolekularen Charakter der Reaktion ist nicht eindeutig; auch Kettenreaktionen können bei Erfüllung gewisser Bedingungen an

den Abbruch diese Reaktionsordnung zeigen. Im Falle einer Radikalkette sollten sich aber auf den Zusatz von Inhibitoren und Initiatoren hin die RG-Verhältnisse grundlegend ändern. Die in der Tab. 3 angegebenen Zusätze vermögen nun weder die Reaktionsordnung noch die RG-Konstante in einem die Fehlergrenze überschreitenden Maß zu beeinflussen, obwohl die Art der isolierbaren Reaktionsprodukte wesentlich von diesen Zusätzen abhängt (Chinon oder Jod; siehe oben!). RG-bestimmend für die Stickstoff-Freisetzung ist ausschließlich eine *vorgelagerte unimolekulare Reaktionsstufe*, die wir mit Fug und Recht im Sinne des Mechanismus A als die *Dissoziation des PATM in freie Radikale* ansprechen dürfen.

Tab. 3
Zerfall von 1,5 g PATM in 80 ccm Lösungsmittel bei 50°

Lösungsmittel	Zusatz	Halbwertszeit
Benzol	0,1 g Benzoylperoxyd	77 Min.
»	7,5 g Benzochinon	80 »
Cyclohexan	5,0 g »	90 »
Tetrachlorkohlenstoff	5,0 g »	85 »
Pyridin	1,0 g Hydrochinon	85 »
»	2,0 g Jod + 5 ccm Äthanol	81 »

Der nur geringfügige Einfluß des Lösungsmittels auf die RG-Konstante der PATM-Dissoziation (Tab. 2) steht in gutem Einklang mit der Annahme eines Radikalzerfalls. Die unterschiedliche Wechselwirkung des Lösungsmittels mit Grund- und Aktivierungszustand des reagierenden Stoffs führt bei monomolekularen Reaktionen mit polarem Mechanismus zu einem sich über mehrere Zehnerpotenzen erstreckenden Gang der RG-Konstanten in Abhängigkeit vom Solvens. Bei einer Radikaldissoziation ist die Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel in erster Näherung ohne Bedeutung. Auch die Dissoziation des Hexaphenyl-äthans [11]) und die des Azo-isobuttersäureesters [12]) in freie Radikale zeigen einen ähnlich geringen Lösungsmitteleinfluß. Wie überhaupt das Solvens die RG-Konstante solcher Reaktionstypen beeinflußt, muß als gänzlich ungeklärt gelten[13]). Die Sonderstellung des Anilins im Sinne einer verlangsamten PATM-Dissoziation (Tab. 2) geht möglicherweise auf eine Stabilisierung des Azokörpers durch Bildung von Wasserstoffbrücken zum Lösungsmittel zurück.

Jüngst befaßten sich A. J. Betterton und W. A. Waters[14]) mit dem Verhalten von zerfallendem PATM gegenüber verschiedenen Chinonen in benzolischer Lösung. Die Wielandsche Phenylierungsreaktion des p-Benzochinons läßt sich danach nur schlecht auf α-Naphtho-chinon und gar nicht auf Chloranil, p-Toluchinon, 2,5-Di-

[11]) K. Ziegler, A. Seib, K. Knoevenagel, P. Herte u. F. Andreas, Liebigs Ann. Chem. **551**, 150 (1942).
[12]) K. Ziegler, W. Deparade u. W. Meye, Liebigs Ann. Chem. **567**, 141 (1950).
[13]) E. A. Moelwyn-Hughes, The Kinetics of Reactions in Solution, Oxford 1947, S. 277.
[14]) J. chem. Soc. [London] **1953**, 329.

äthoxy-1,4-benzochinon und Phenanthren-9,10-chinon übertragen, obwohl das 2-Cyan-2-propyl- und das 2-Carbomethoxy-2-propyl-Radikal all diese Chinone zu attackieren vermögen[15]). Die englischen Autoren schließen daraus, daß die Kernphenylierung des p-Benzochinons mit PATM keine Radikalreaktion sei, sondern auf einen bimolekularen polaren Mechanismus zurückgehe, wobei der Angriff des PATM mit der Thieleschen Chinon-Acetylierung in Parallele gesetzt wird. Die Daten der Tab. 3 entziehen dieser Annahme den Boden, wenn man von der mangelnden Analogie mit anderen Reaktionen des PATM ganz absieht. Wenn mit dem Zerfall des PATM eine bimolekulare Reaktion mit Chinon konkurriert, müßte sich der Zusatz von p-Benzochinon in einer Erhöhung der Reaktionsordnung und der RG der Stickstoff-Freisetzung aus PATM äußern. Chinon beeinflußt jedoch in drei untersuchten Lösungsmitteln die Kinetik *nicht*, was auf eine ungestörte Radikal-Dissoziation hinweist. Das negative Resultat der englischen Autoren geht u. E. auf die geringe Lebensdauer des Phenylradikals zurück; dieses reagiert viel zu rasch mit dem Lösungsmittel Benzol, zumal die Chinone wegen ihrer geringen Löslichkeit in recht verdünnter Lösung angeboten werden. Dem 2-Cyan-2-propyl, das nicht mit einkernigen aromatischen Verbindungen in Reaktion tritt[16]), bieten sich daher höhere Reaktionschancen mit den gelösten Chinonen. Allenfalls mögen auch unterschiedliche Affinitätsreihen der verschiedenen freien Radikale mitbeteiligt sein.

Nach der Sicherung des Mechanismus der Phenylierung aromatischer Verbindungen mit PATM im Sinne des Schemas A (S. 71) erscheint es naheliegend, einen sorgfältigen experimentellen Vergleich mit dem Chemismus der anologen Phenylierungsreaktion des kovalenten Benzol-diazo-acetats[5]) zu führen. Daß der Rückschluß aus gleichem Reaktionsergebnis auf gleichen Reaktionsweg nicht bindend ist, lehren heute zahlreiche Beispiele. Für die Entscheidung der Frage, ob sich die Phenylierung des Aromatenmoleküls in den beiden diskutierten Fällen im Rahmen eines gleichartigen Reaktionschemismus vollzieht, dürften die Untersuchung der Orientierungsregeln der Phenylsubstitution sowie die Ergebnisse von Konkurrenzphenylierungen wertvoll sein. Um der schwierigen Trennung isomerer Phenylierungsprodukte auszuweichen, wurde in noch unveröffentl. Arbeiten unseres Laboratoriums[17]) der Weg der Konkurrenzmethode beschritten. Um die präparative Trennung zu

[15]) A. F. Bickel u. W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1764; F. J. L. Aparicio u. W. A. Waters, ib. **1952**, 4666.

[16]) A. F. Bickel u. W. A. Waters, Recueil Trav. chim. Pays-Bas. **69**, 312 (1950), sowie eigene unveröffentl. Versuche; s. Dipl.-Arbeit A. Cadus, Tübingen 1952.

[17]) Dipl.-Arbeit R. Krieger, München 1949; Diss. G. Sorge, Tübingen 1951.

erleichtern, wurden jeweils basische und neutrale aromatische Lösungsmittel kombiniert und nach der Phenylierung mit Benzoldiazo-acetat sorgfältig aufgearbeitet. Inzwischen wurden die Orientierungsregeln und die partiellen RG-Faktoren bei der Phenylierung mit Diacyl-peroxyden, Aryl-diazo-hydroxyden und -acetaten auch von D. L. F. DeTar und H. J. Scheifele[18]) sowie von D. H. Hey[19]) untersucht; diese Autoren bedienten sich einer eleganten spektrophot. Analysenmethode. Während Diacylperoxyde und kovalente Diazoverbindungen gute Übereinstimmung im Orientierungsverhalten zeigten, wurde PATM nicht in den Vergleich einbezogen.

Da die Konkurrenz zwischen ein- und zweikernigen aromatischen Verbindungen besonders hohe RG-Verhältnisse bei der Phenylierung ergab[20]), fiel im vorliegenden Fall die Wahl auf das System Benzol + 2,6-Dimethyl-chinolin; letzteres bietet die Möglichkeit der Abtrennung durch Kristallisation aus dem basischen Anteil. Die Konkurrenz-Phenylierungen wurden mit 15 g Nitroso-acetanilid resp. Benzol-diazo-acetat im einen, mit 80 g PATM im andern Fall durchgeführt, wobei mit einem großen Überschuß der beiden aromatischen Lösungskomponenten einer ungestörten Konkurrenz Rechnung getragen wurde. Die Aufarbeitung gestaltete sich in beiden Fällen etwas umständlich; gewisse Verluste im Diphenyl-Anteil waren besonders beim PATM-Versuch, bei dem erhebliche Lösungsmittelmengen abdestilliert werden mußten, nicht zu vermeiden. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt. Die Abweichungen der beiden Phenylierungsmittel in der Kokurrenz um die aromatischen Komponenten dürften außerhalb der Fehlergrenze liegen. Die Ausbeuten der Phenylierungsprodukte gestatten unter Berücksichtigung des eingesetzten Mol-Verhältnisses der aromatischen Komponenten unmittelbar den Rückschluß auf das Ver-

Tab. 4
Konkurrenz-Phenylierungen im System Benzol und 2,6-Dimethyl-chinolin

	Phenylierungsmittel	
	Benzoldiazoacetat	PATM
Reaktionstemperatur	20°	50°
Molverhältnis		
Benzol:Dimethylchinolin	3,51	3,54
Ausbeute in % d. Th. an		
Diphenyl	8	7
Phenyl-dimethyl-chinolin	34	9
Verhältnis der RG-Konstanten	14,7	4,2

[18]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 1442 (1951).
[19]) Mit A. Nechvatal u. T. S. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2892; D. R. Augood, D. H. Hey u. G. H. Williams, ib. **1952**, 2094; **1953**, 44.
[20]) R. Huisgen u. G. Sorge, Liebigs Ann. Chem. **556**, 162 (1950); s. a. Fußn. [17]).

hältnis der RG-Konstanten für die Phenylierung von Benzol und 2,6-Dimethyl-chinolin. Bei der Phenylierung mit Benzol-diazo-acetat genießt das Dimethyl-chinolin einen 14,7-fachen Vorzug vor dem Benzol; die Phenylierung mit PATM ergibt nur ein Verhältnis der RG-Konstanten von 4,2. Die Selektion ist danach bei der Reaktion mit dem Diazo-acetat erheblich größer.

Nicht nur die Verhältniszahlen, sondern auch die absoluten Ausbeuten sind bei beiden Versuchen recht unterschiedlich. Phenylierungen mit Benzol-diazo-acetat sind stets von der Bildung von „Diazoharzen" begleitet. Beim PATM-Zerfall nehmen die Nebenreaktionen offensichtlich einen noch breiteren Raum ein, wie der starke Rückstand bei der HV-Destillation zeigte. Bei der Aufarbeitung der Phenyl-dimethyl-chinolin-Fraktion fiel folgendes Phänomen auf: Im PATM-Versuch trat diese Fraktion als kristallin erstarrendes Öl auf, aus dem sich 41% eines reinen x-Phenyl-Isomeren vom Schmp. 94° abscheiden ließen. Die Zerfallslösung des Nitroso-acetanilids dagegen liefert einen öligen Anteil an phenylierten Basen, aus dem sich erst nach Animpfen 3% des krist. Isomeren gewinnen ließen. Die fünf möglichen Reaktionsstellen des 2,6-Dimethylchinolins werden in verschiedenem Ausmaß in Abhängigkeit vom Radikalgenerator in die Reaktion einbezogen.

Die Ergebnisse solcher Konkurrenz-Phenylierungen müssen mit Vorsicht ausgewertet werden. Wenn auch die unterschiedliche Reaktionstemperatur keine Rolle zu spielen scheint[21]), macht doch eine Reihe von Faktoren das Reaktionsgeschehen recht kompliziert. Die Phenylierungsprodukte selbst treten nach ihrer Bildung mit den Ausgangskomponenten in Konkurrenz. Die weitere Phenylierung zu Di- und Polyphenyl-Derivaten ist um so weniger zu vernachlässigen, als erfahrungsgemäß die Phenyl-Substitution mit zunehmender Größe des konjugierten aromatischen Systems erleichtert wird. Auch können z. B. Unterschiede im Isomeren-Verhältnis vorgetäuscht werden durch bevorzugte Einbeziehung einzelner Komponenten in die zu Harzen führenden Nebenreaktionen.

Wenn wir auch geneigt sind, in den vorstehenden Versuchen eine Stütze für unsere Auffassung von der Verschiedenheit der Phenylierungs-Chemismen zu sehen, muß die Entscheidung weiterem experimentellen Material vorbehalten bleiben.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die Unterstützung der Arbeit mit einer Sachbeihilfe gedankt. Frl. Waltraud Riebl gebührt Dank für einige ergänzende Versuche.

[21]) D. H. Hey, A. Nechvatal u. T. S. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2892 beobachteten z. B. ein gleiches o:m:p-Verhältnis bei der p-Bromphenylierung des Nitrobenzols unter folgenden Bedingungen: p-Brombenzol-diazohydroxyd (Gomberg-Reaktion) unter Kühlung, p-Brombenzoyl-peroxyd bei 150—160°, p-Brom-nitroso-acetanilid bei Raumtemp., 1-p-Brom-phenyl-3,3-dimethyl-triazen bei 120°.

Beschreibung der Versuche

I. Zerfall des PATM in aromatischen Lösungsmitteln

a) *Benzol*

1,5 g reines PATM wurden in 80 ccm trockenem, thiophenfreiem Benzol unter Ausschluß von Sauerstoff durch Einstellen des Kolbens in einen 50°-Thermostaten zum Zerfall gebracht. Nach 8 Stunden war die Stickstoffentwicklung abgeschlossen; nach 14 Stunden wurde der Kolben aus dem Thermostaten entfernt und abgekühlt. Durchsaugen eines Luftstroms führte noch vorhandenes Triphenyl-methyl in das Peroxyd über, wobei allerdings nur geringe Aufhellung der gelben Reaktionslösung eintrat. Nach weitgehendem Abdestillieren des Benzols i. V. wurde der Rückstand mit Äther versetzt, die kristalline Fällung nach mehrstündigem Stehen abgesaugt; sie erwies sich nach Umlösen als Trityl-peroxyd (20 mg).

Um Triphenylmethan, Tetraphenylmethan und Diphenyl zu trennen, wurde aus einem Mikrodestillationskolben im Metallbad langsam bei 11 mm destilliert. Bis zu einer Badtemperatur von 150° wurde der größte Teil des Diphenyls übergetrieben. Die schwache Fraktion von 150—180°/11 enthielt Diphenyl neben Triphenylmethan. Von 180—220°/11 geht Triphenylmethan über, lediglich durch geringe Mengen von Tetraphenylmethan verunreinigt. Eine höhere Fraktion enthielt weiteres Tetraphenylmethan. Die einzelnen Fraktionen mit insgesamt 1,1 g flüchtigem Material wurden zur Reinigung erneut destilliert. Der Anteil bis 150° ergab 314 mg Diphenyl vom Schmp. 68—70°. Die Triphenylmethan-Fraktion, zunächst gegen 85° schmelzend, wurde durch Digerieren mit Petroläther von Tetraphenylmethan befreit, das ungelöst bleibt. Umlösen aus Alkohol führte zu reinem Triphenylmethan vom Schmp. 92—93°; unter Aufarbeitung der Mutterlauge und der Zwischenfraktionen wurden 620 mg dieses Kohlenwasserstoffs isoliert. Vom Tetraphenylmethan fanden sich 20 mg.

Zur Photolyse wurden 2,0 g PATM in 200 ccm Benzol im Bestrahlungsgerät UVM (Quarzlampen-Ges., Hanau) behandelt. Nach 100 Min. bei 15—20° war die Stickstoffentwicklung beendet. Nach langsamem Abdestillieren des Benzols über eine Kolonne wurde das Reaktionsprodukt wie oben durch abwechselnde frakt. Destillation und Kristallisation aufgearbeitet. Ausbeuten: 510 mg Diphenyl, 710 mg Triphenylmethan, kein Tritylperoxyd.

b) Pyridin

1,5 g PATM wurden in 80 ccm trockenem Pyridin bei 50° dem Spontanzerfall überlassen. Nach Aufoxydation des Triphenylmethyls wurde das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Beim Digerieren des Rückstandes mit Petroläther blieben 0,35 g krist. Substanz zurück, die nach mehrfachem Umlösen aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 213° ergab. Die Analyse weist auf Triphenylmethyl-phenylpyridin.

$C_{30}H_{23}N$ (397,49)	Ber.	C 90,64	H 5,83	N 3,52
	Gef.	» 90,49	» 5,81	» 3,74
	Molgew. (nach Rast) 390.			

Zur Isolierung des Phenylpyridins wurde die Petrolätherlösung mehrfach mit starker Salzsäure ausgeschüttelt, der saure Extrakt eingedampft, alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Nach Abdest. des Lösungsmittels gingen bei der Destillation zwischen 140 und 170°/11 266 mg Phenylpyridine (Isomerengemisch) als blaßgelbes Öl über. Der neutrale Rückstand der Petrolätherlösung ergab nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol 570 mg Triphenylmethan.

Die Vermutung, daß der Azokörper im aromatischen Lösungsmittel zum Teil auch unter Benzolbildung zerfallen könnte, wurde mittels folgenden Versuchs

entkräftet: PATM wurde in Pyridin, das zuvor durch azeotrope Destillation mit Cyclohexan sorgfältig von Benzol befreit war, zum Zerfall gebracht. Nach der Zersetzung wurde die Pyridin-Lösung mit 25 ccm reinem Cyclohexan versetzt und destilliert, bis die Temp. auf 86—88° stieg. Wie Vorversuche ergaben, gehen unter diesen Bedingungen auch kleinste Mengen Benzol mit dem Schlepper über. Nach sechsmaliger Wiederholung dieser Operation wurden je zwei Destillate zusammen weiterverarbeitet: Ausschütteln mit Salzsäure, Trocknen der Cyclohexanlösung und anschließendes Behandeln mit 14 ccm konz. Schwefelsäure und 10 ccm rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbad; Abtrennen, Waschen und Trocknen der Cyclohexan-Schicht nach Aufgießen auf Eis; Abdestillieren des Cyclohexans. Diese Methode, die sich im Modellversuch als zur quant. Bestimmung kleiner Benzolmengen geeignet erwies, ergab hier keine Spur Dinitro-benzol.

c) Nitrobenzol

Zersetzung von 1,5 g PATM wie oben. Wegen vorauszusehender Schwierigkeiten bei der Trennung von Triphenylmethan und Nitro-diphenyl wurde nach Ausziehen der Reaktionslösung mit Salzsäure und Abdampfen des Nitrobenzols i. V. der Rückstand in alkoholisch-salzsaurer Lösung mit 2,3 ccm 5n-Zinnchlorür-Lösung reduziert. Nach Verdünnen mit Wasser wurden zunächst die Neutralbestandteile, nach Übersättigen mit starkem Alkali der Basenanteil mit Chloroform ausgezogen. Der Neutralauszug lieferte 382 mg Triphenylmethan. Der Basenanteil ergab im Siedebereich der isomeren Amino-diphenyle 183 mg. Nach Acetylierung konnte eine bescheidene Menge p-Acetamino-diphenyl isoliert und identifiziert werden. Der salzsaure Extrakt der ursprünglichen Reaktionslösung wurde mit Bromwasser behandelt und lieferte nach Aufarbeitung eine kleine Menge Tribrom-anilin vom Schmp. 119°.

Ein wenig glatter Verlauf der Reaktion in Nitrobenzol wird auch durch die Versuche von G. S. Hammond und A. Ravve[22]) nahegelegt, die Reduktion von Nitrobenzol mit Triphenyl-methyl betreffend.

II. Versuche mit Radikal- und Wasserstoff-Acceptoren

a) Chinon in Benzol

Nach der Zersetzung von 1,5 g PATM in 80 ccm Benzol in Gegenwart von 7,5 g p-Benzo-chinon kristallisierten in zwei Parallel-Versuchen 128 bzw. 132 mg Chinhydron aus, die nach Umlösen einen Schmp. von 165—168° zeigten. Die Mutterlauge wurde durch erschöpfendes Ausziehen mit wäßriger Natronlauge von Chinon und Phenyl-chinon befreit. Die anschließende Vakuumdest. des Rückstandes gab unbedeutende Ölanteile, aus denen weder Diphenyl noch Triphenylmethan isoliert werden konnte.

Ein analoger Zersetzungsversuch in 80 ccm reinem Tetrachlorkohlenstoff unter Zusatz von 5 g Chinon lieferte 174 mg Chinhydron, 37% d. Th. entsprechend. Unter gleichen Bedingungen führte ein Ansatz in benzolfreiem Cyclohexan zu 131 mg Chinhydron = 28% d. Th.

b) Triphenyl-tetrazolium-chlorid in Pyridin

In einer Lösung von 1,44 g des Indikators in 50 ccm Pyridin wurden 1,5 g PATM wie üblich bei 50° unter Sauerstoffausschluß zum Zerfall gebracht. Nach Abziehen des Pyridins i. V. löste man in Chloroform und entzog mit 2n-Salzsäure basische Anteile. Der Rückstand der Chloroformlösung lieferte beim Digerieren mit siedendem Methanol 0,230 g dunkelroter Kristalle vom Schmp. 160—163°. Nach Umlösen ergaben Schmp. und Mischschmp. Identität mit Triphenyl-formazan.

[22]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 1891 (1951).

c) Stickoxyd in Benzol

1,5 g PATM in 50 ccm Benzol wurden durch Schütteln in einer NO-Atmosphäre bei 50° innerhalb 10 Stunden zersetzt. Nach Abdest. des Lösungsmittels kristallisierte der Rückstand spontan; Digerieren mit Petroläther lieferte 0,549 g Triphenyl-carbinol, das im Mischschmp. mit einem authent. Präparat keine Depression zeigte. Der Diphenyl-Anteil war nicht rein zu erhalten; die Fahndung nach Triphenyl-methan war vergebens.

d) Jod und Äthanol in Pyridin

6 g PATM ließ man unter Zusatz von 4,7 g Jod und 10 ccm abs. Äthanol in 150 ccm reinem, wasserfreiem Pyridin bei 50° während 14 Stunden zerfallen. Nach Versetzen der Lösung mit 50 ccm Cyclohexan wurde mehrfach mit Natronlauge unter Zusatz von Natriumsulfit durchgeschüttelt. Die organische Phase wurde unter Eiskühlung mit Salzsäure übersättigt, die Cyclohexanschicht abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Cyclohexans durch Destillation über eine kleine Kolonne wurde i. V. die Fraktion bis 120°/11 abgezogen; bei Destillation unter Normaldruck ergab dieser Anteil 1,6 g Jodbenzol. Um die schwierige Trennung von Triphenylmethan und Triphenyl-methyl-äther zu vermeiden, wurde letzterer durch Aufnehmen in konz. Schwefelsäure und Aufgießen auf Eis hydrolysiert; Digerieren mit Petroläther nach Ausziehen mit Chloroform und Abdampfen des Lösungsmittels ließ 3,50 g Triphenyl-carbinol ungelöst. Die Aufarbeitung des Basenanteils lieferte eine 75 mg starke Fraktion zwischen 120 und 160°/11, die als Phenyl-pyridin angesprochen wurde (3% d. Th.).

III. Durchführung der kinetischen Messungen

Um Fehler bei der volumetrischen Verfolgung der Stickstoff-Freisetzung zu vermeiden, muß die Reaktion unter reinem Stickstoff vorgenommen werden. Als Reaktionsgefäß diente ein 100-ccm-Kjeldahl-Kolben mit doppelt durchbohrtem Gummistopfen. Durch die eine Öffnung wurde das mit Quecksilberverschluß und Gasableitungsrohr versehene, hochtourige Rührwerk eingeführt. Nach Einbringen des PATM und Temperieren im Höppler-Thermostaten wurde zunächst die Luft gegen Reinstickstoff verdrängt, alsdann pumpte man mittels Stickstoff-Druck das in einem zweiten Kolben vorgewärmte Lösungsmittel durch die zweite Öffnung in das Reaktionsgefäß. Der entwickelte Stickstoff wurde einem in 0,2 ccm geteilten Azotometer mit 130 ccm Fassungsvermögen zugeführt. Der Gasretention des Lösungsmittels muß durch kräftiges Rühren begegnet werden. Die abgelesenen Volumina wurden nach Schwankungen der Außentemperatur korrigiert. Die Auswertung der Meßdaten erfolgte graphisch durch Auftragen von $\ln V_\infty/(V_\infty - V_t)$ gegen die Zeit.

IV. Konkurrenz-Phenylierungen im System Benzol/2,6-Dimethyl-chinolin

a) Benzol-diazo-acetat

15 g eines 89-proc. Nitroso-acetanilids wurden in einer Lösung von 150 g 2,6-Dimethyl-chinolin in 300 ccm thiophenfreiem Benzol bei 20° dem spontanen Zerfall überlassen. Innerhalb 24 Stunden entwichen 1660 ccm Stickstoff = 81% d. Th. Nach Abdestillieren des Benzols über eine Kolonne ging gegen 94°/1 das Dimethyl-chinolin mit dem Diphenyl über (A). Eine zweite Fraktion (B) wurde anschließend bis 210°/0,01 aufgefangen. Mit Äther und 4n-Salzsäure wurde in beiden Fraktionen die Trennung der neutralen und basischen Anteile sorgfältig durchgeführt. Die vereinigten Neutralanteile von A und B ergaben bei anschließender Destillation 1,01 g Diphenyl vom Schmp. 60—66°.

Aus dem salzsauren Auszug von A wurde mit Ammoniak-Äther die Basenfraktion isoliert; die Kristallisation des Äther-Rückstandes aus Alkohol gestattete

die Abtrennung des bei 59° schmelzenden Dimethyl-chinolins, von dem der Mutterlaugen-Anteil nach Aufnehmen in Benzol eine zweite Fraktion gab. Der nicht mehr krist. Rest der benzolischen Mutterlauge wird mit dem in gleicher Weise wie oben freigesetzten Basenanteil von B vereinigt und im HV destilliert. Bei mehrtägigem Aufbewahren des hellen Öls im Eisschrank kristallisierten noch einige Gramm Dimethyl-chinolin aus, die abgesaugt und mit Petroläther-Benzol ausgewaschen wurden. Zweimalige fraktionierte Destillation im Wasserstrahl-Vakuum lieferte 3,67 g eines Anteils 198—240°/11, der als Phenyl-dimethyl-chinolin angesprochen wurde. Die ölige Fraktion zeigte keine Kristallisationstendenz. Erst nach Animpfen mit dem bei 94° schmelzenden Isomeren aus dem unten beschriebenen Versuch kristallisierten 194 mg dieses x-Phenyl-2,6-dimethyl-chinolins aus.

Das zurückbleibende Öl — nach der Hochvakuumdestillation eine blaßgelbe zähe Flüssigkeit — wurde analysiert.

$C_{17}H_{15}N$ (233,30)	Ber.	C 87,51	H 6,48	N 6,01
	Gef.	» 86,87	» 6,78	» 6,08
	Molgew. (Rast)	216.		

Die Ausbeuten erwiesen sich als gut reproduzierbar. Während der vorstehende Versuch eine Konkurrenz-Konstante (RG-Verhältnis) von 14,7 ergab, führte der Kontrollversuch zum Wert 14,8.

b) Phenyl-azo-triphenylmethan

Einer Lösung von 247 g 2,6-Dimethyl-chinolin in 495 ccm thiophenfreiem Benzol wurden 80 g PATM zugefügt. Nach 24-stündiger Reaktion bei 50° wurde Luft durchgesaugt, von ausgefallenem Trityl-peroxyd abgesaugt und anschließend mit 2n-Salzsäure, dann noch einmal mit konz. Salzsäure ausgeschüttelt. Aus der nur mehr Neutralanteile enthaltenden Lösung wurde das Benzol langsam über eine Kolonne abdestilliert. Abwechselnde fraktionierte Destillation aus dem Schwertkolben im Wasserstrahlvakuum und Kristallisation aus Methanol führte zur Abtrennung von 2,54 g Diphenyl von mehr als 40 g Triphenyl-methan. Die Diphenyl-Isolierung ist sicher nicht vollständig; jedes Abdestillieren von Lösungsmitteln führt zu geringen Verlusten.

Die Aufarbeitung des basischen Anteils wurde wie im vorhergehenden Versuch vorgenommen. Nach Abtrennung des 2,6-Dimethyl-chinolins, zuerst durch Kristallisation aus Alkohol und Benzol, hernach durch Destillation wurden 4,58 g Phenyl-dimethyl-chinolin bei 190—230°/11 aufgefangen. Der nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank durchkristallisierte Anteil wurde mit Methanol digeriert und scharf abgesaugt. Unter Aufarbeitung der Mutterlauge erhielt man 1,90 g vom Schmp. 85—90°. Das mehrfach aus Äthanol umgelöste, in farblosen Tafeln vom Schmp. 94—95° kristallisierende Präparat wurde zur Analyse bei 60° i. V. getrocknet.

$C_{17}H_{15}N$ (233,30)	Ber.	C 87,51	H 6,48	N 6,01
	Gef.	» 86,83	» 6,42	» 6,00
	Molgew. (nach Rast)	221, 226.		

Die Konstitution dieses reinen Phenyl-2,6-dimethyl-chinolins wurde nicht festgelegt.

Der ölige Restanteil des Phenyl-dimethyl-chinolins wird bei der HV-Dest. nahezu farblos erhalten und zeigt die richtigen Analysenwerte.

$C_{17}H_{15}N$ (233,30)	Ber.	C 87,51	H 6,48	N 6,01
	Gef.	» 87,22	» 6,67	» 5,75

Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester IX

Die Jacobsonsche Indazolsynthese und die Konfiguration der Diazo-ester

Von *Rolf Huisgen* und *Herbert Nakaten*

(Mit 1 Figur im Text)

A) Indazolbildung aus o-methylierten *trans*-Diazo-estern

Der klassische Konfigurationsbeweis für geometrisch isomere Äthylenkörper pflegt sich der Ringschluß-Reaktion am *cis*-Isomeren zu bedienen. Solcher Art war auch der Hauptteil der Argumente, deren sich A. Hantzsch[1]) bei der Konfigurationszuordnung der stereoisomeren Diazoverbindungen bediente. Das aus Diazo-sulfanilsäure mit Alkali erhaltene n-Diazo-hydroxyd soll *cis*-konfiguriert sein, weil diese räumliche Anordnung in der seinerzeit cyclisch formulierten Diazo-Sulfanilsäure vorgebildet sei und bei der Hydrolyse erhalten bleibe. Obwohl dieses und zahlreiche ähnliche Argumente Hantzschs inzwischen ihre Beweiskraft eingebüßt haben, ist es bezeichnend, daß neue physikalische Messungen an den Diazocyaniden Hantzschs konfigurative Zuordnung als zutreffend bestätigten[2]).

Bei den von uns untersuchten Aryl-diazo-estern,

$$Ar—N=N—O—CO—CH_3,$$

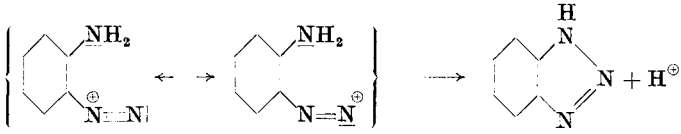
vereitelte die auf Sekundenbruchteile beschränkte Lebensdauer dieser Verbindungen von vornherein eine Konfigurationsermittlung mit physikalischen Methoden. In einer früheren Mitt.[3]) erschlossen wir aus dem *Bildungsweg* der Diazo-ester deren *trans*-Konfiguration. Die Deutung der innermolekularen Umlagerung der Nitroso-acyl-anilide in Diazo-ester nach I als „Abrollen" über einen viergliedrigen Ring gründet sich auf ein reiches experimentelles Material; ein solcher Abrollmechanismus führt zwangsläufig zum *trans*-Diazo-ester

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 1702 (1894).

[2]) R. J. W. Le Fèvre u. H. Vine, J. chem. Soc. [London] **1938**, 431; N. Sheppard u. G.B.B.M. Sutherland, J. chem. Soc. [London] **1947**, 453; D. Anderson, M. E. Bedwell u. R. J. W. Le Fèvre, J. chem. Soc. [London] **1947**, 457; R. J. W. Le Fèvre u. J. Northcott, J. chem. Soc. [London] **1949**, 333; H. C. Freeman u. R. J. W. Le Fèvre, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3128.

[3]) R. Huisgen u. L. Krause, Liebigs Ann. Chem. **574**, 157 (1951).

Eine *Ringschluß-Reaktion* gewisser Aryl-diazo-ester vermag nun die getroffene Konfigurations-Festlegung zu stützen. Bei der Untersuchung innermolekularer Kupplungsreaktionen kovalenter Diazo-Verbindungen auf eine etwaige Abhängigkeit von der Konfiguration der Diazo-Gruppierung ist folgendes zu beachten: Die Azokupplungen gegen eine o-ständige Thiol- oder Aminogruppe zu Benzothio-diazolen (Diazosulfiden) resp. Benzo-triazolen gestatten keine konfigurativen Rückschlüsse, da diese Kupplungen von dem linear gebauten, daher im Rahmen der geometrischen Isomerie nicht festgelegten Diazonium-kation aus möglich sind.



Vermutlich gehört auch die in stark saurer Lösung erfolgende Kupplung gegen eine olefinische Seitenkette zum Cinnolin-Ring hierher[4]).

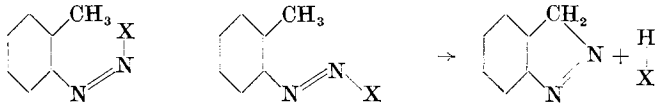
In der Azokupplung gegen eine *o-ständige Methylgruppe* zum System des Indazols glauben wir dagegen eine zur Konfigurationsbestimmung auswertbare Reaktion erblicken zu dürfen. Diese Kupplung gegen die Methylgruppe, für die kein Analogon unter den intermolekularen Azokupplungen bekannt ist[5]), liegt außerhalb der Reaktionsskala des Diazonium-kations: o-Toluol-diazonium-Salze liefern in saurer oder neutraler Lösung kein Indazol, sondern geben normale Austauschreaktionen unter Abgabe des Diazo-Stickstoffs. Erst gewisse kovalente Diazoverbindungen erscheinen im Rahmen eines „neutralen" Kupplungsmechanismus[6]) zum Indazol-Ringschluß befähigt.

[4]) Mit einer Anlagerung des Diazonium-kations an die aufgerichtete Mehrfachbindung lassen sich die Ringschlüsse nach Widmann-Stoermer und v. Richter erklären. Auch dem Ringschluß gegen die Alkylketon-Gruppe nach Borsche muß eine Enolisierung vorausgehen, wie K. Schofield u. J. C. E. Simpson, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1170 zeigten.

[5]) Selbst 2,4-Dinitro-toluol vermag mit der hochreaktiven Diazo-Verbindung aus 2,4-Dinitranilin nicht zu kuppeln. Versuche von H. G. Gentner an unserem Institut.

[6]) Der Bildung der Oxy-azoverbindungen in wäßrig-alkalischer Lösung liegt eine Kupplung des Diazonium-Kations mit dem Phenolat-Anion zugrunde. Mit *freien* Phenolen vermögen Diazoniumsalze normalerweise nicht zu kuppeln, wohl aber kovalente Diazoverbindungen vom Typus der Diazoester (s. R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **574**, 184 [1951]). „Neutral" nennen wir eine solche Kupplung, weil sie zwischen den Neutral-Molekeln auch im unpolaren Solvens stattzufinden vermag. Diese als *Vierzentrenprozeß* gedeutete Reaktion ist selbstverständlich im elektronischen Chemismus polar, d. h. schließt eine Heterolyse ein. Eine ausführliche Diskussion mit neuem Versuchsmaterial wird demnächst veröffentlicht.

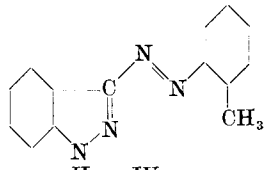
Welche Konfiguration der kovalenten Diazoverbindung bringt nun die geeigneten räumlichen Voraussetzungen für diesen Ringschluß mit? Das von J. Wislicenus erfolgreich benutzte *Prinzip der bevorzugten Reaktion räumlich benachbarter Gruppen* muß im Lichte unserer Kenntnis von Reaktionsmechanismen folgendermaßen diskutiert werden: Die Kupplung spielt sich zwischen dem Stickstoff der Diazogruppe und dem Methylkohlenstoff ab. Während in der *cis*-Diazoverbindung II die Annäherung dieser Strukturelemente geradezu verhindert wird, muß man der *trans-Diazogruppe*



II III

in III a priori die richtige räumliche Beziehung zur Bildung des Indazols[7]) zuschreiben.

Das Experiment bestätigt die Voraussage. Versetzt man eine wäßrige o-Toluol-diazoniumchlorid-Lösung mit Sodalösung, dann zerfällt das entstehende n-Diazohydroxyd unter Stickstoffentwicklung, ohne daß mehr als eine Spur Indazol nachweisbar wäre. Gießt man dagegen nach E. Bamberger und A. v. Goldberger[8]) die Diazonium-Salzlösung bei -10^0 langsam in 20-proc. Natronlauge ein — unter diesen Bedingungen wird erfahrungsgemäß n- in iso-Diazotat übergeführt —, so isoliert man neben etwas Indazol 30% d. Th. am Azokörper IV, in dem das Ergebnis einer Weiter-



IV

kupplung primär gebildeten Indazols vorliegt. Die Hantzschsche Konfigurationszuordnung der Diazo-Hydroxyde, die allerdings noch des exakten Beweises harrt, sieht in der iso-Diazoverbindung die *trans*-Form (= *anti*-Form).

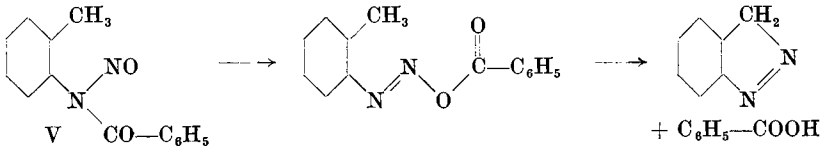
Noch überzeugender ist das Verhalten der Diazo-ester. 1908 beschrieben P. Jacobson und L. Huber[9]), daß der Spontanzerfall

[7]) Zweifellos liegt das Indazol in der die aromat. Resonanz erst ermöglichenden, tautomeren Form vor; die hier und im folgenden gewählte Formel zeigt das Indazol als Produkt einer Azokupplung. Vermutlich erfolgt die Indazolbildung über dieses Tautomere.

[8]) Liebigs Ann. Chem. **305**, 289, 339 (1899).

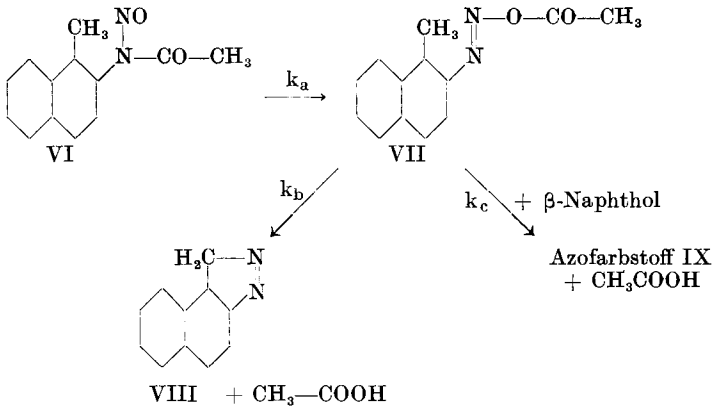
[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 660 (1908).

des Nitroso-benz-o-toluidids (V) in warmem Benzol zu Indazol führt. Da uns, wie weiter unten beschrieben, die Steigerung der Ausbeute auf eine *nahezu quantitative* gelang, muß die Reaktion eine sehr glatt Indazol liefernde Zwischenstufe durchschreiten. Die Natur dieser Stufe hat anscheinend einiges Kopfzerbrechen verursacht. Während sich Jacobson[9]) und K. v. Auwers[10]) jeder Deutung enthielten, nahmen z. B. E. C. Franklin und F. W. Bergstrom[11]) eine primäre Redox-Wechselwirkung der Seitenketten des Nitroso-benz-toluidids an. Im Rahmen unserer Arbeitsreihe über Nitroso-acyl-anilide ergibt sich die Deutung zwangsläufig mit einer Isomerisierung zum o-Toluol-*trans*-diazobenzoat, das im Einklang mit der stereochemischen Voraussage rasch der innermolekularen Kupplung gegen die o-ständige Methylgruppe unterliegt:



Zusatz von β-Naphthol ermöglicht den Nachweis der kurzlebigen Diazo-ester-Stufe. Der Vorzug der inter- vor der intramolekularen Azokupplung ist dabei so groß, daß fast quantitativ o-Toluol-azo-β-naphthol erhalten wird.

Im Falle des 2-Nitroso-acetamino-1-methyl-naphthalins VI konnten wir den Beweis für diesen Chemismus der Jacobsonschen



[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1330 (1919).
[11]) Chem. Reviews **16**, 328 (1935).

Indazol-Synthese reaktionskinetisch untermauern. In diesem Fall vollzieht sich die Cyclisierung zum 4,5-Benzo-indazol (VIII) in Benzol quantitativ ohne jede Verfärbung der Reaktionslösung. Die Schwerlöslichkeit des Benz-indazols gestattet es, seine Bildungsgeschwindigkeit gravimetrisch zu verfolgen; die Freisetzung der Essigsäure beim Ringschluß wurde laufend durch Titration mit Natronlauge gemessen.

Beide Reaktionen folgen streng dem Gesetz der ersten Ordnung, ebenso auch die photometrisch kontrollierte Azokupplung des genannten Nitrosokörpers mit zugesetztem β-Naphthol[12]). Wie die Tab. 1 zeigt, stimmen die drei RG-Konstanten innerhalb der Fehlergrenze überein, obwohl sich die Anfangskonzentrationen des Nitrosokörpers um drei Zehnerpotenzen unterscheiden. Daraus ergibt sich der sichere Schluß, daß in allen Fällen die *gleiche vorgelagerte, unimolekulare Reaktionsstufe* RG-bestimmend ist, nämlich die Isomerisierung des Nitrosokörpers zum Diazoester VII. Es muß also gelten: $k_a \ll k_b < k_c$. Daß es sich bei dem Indazol-Ringschluß des Diazoesters um eine rasche Folgereaktion handelt, ergibt sich aus dem Fehlen einer „Anlaufzeit" bei den RG-Messungen der Tab. 1; RG-Konstanten vergleichbarer Größenordnung führen im System zweier Folgereaktionen zu einer Induktionszeit als Abweichung vom Gesetz der 1. Reaktionsordnung.

Tab. 1

Photometrische, gravimetrische und acidimetrische Verfolgung der Isomerisierung des 2-Nitroso-acetamino-1-methyl-naphthalins in Benzol bei 40°

Methode	k_1 (min^{-1})	$[Nitrosokörper]_0$
Azokupplung mit β-Naphthol (phot.)	0,0154	0,131
Bildung des Benz-indazols (grav.)	0,0153	122
Freisetzung von Essigsäure (titr.)	0,0149	26,4

Aromatische Diazoester ohne o-ständige Methylgruppe erleiden im aromatischen Solvens bekanntlich einen Radikalzerfall unter Stickstoffabspaltung, wobei es zur Arylsubstitution des Lösungsmittels kommt. Aus der Zwischenstoff-Konzentration konnten wir als unteren Schwellenwert für die RG-Konstante dieser Radikalreaktion einen Wert von 2 min^{-1} bei 25° ermitteln[13]). Im vorliegenden Fall läuft die Indazolkupplung der radikalischen Zerfallsreaktion vollständig den Rang ab. Die quant. Ausbeute an Benzindazol wie das Fehlen jeglicher Stickstoff-Freisetzung lassen keinen

[12]) Vgl. S. 170 der unter Fußnote 3 genannten Arbeit.

[13]) R. Huisgen u. G. Horeld, Liebigs Ann. Chem. **562**, 137 (1949).

Zweifel daran, daß die Kupplung gegen die o-ständige Methylgruppe mindestens 3 Zehnerpotenzen rascher ablaufen muß als die übliche Zerfallsreaktion der Diazo-ester. Für die Indazolbildung ergibt sich somit als untere Schwelle: $k_b \approx 1000\ min^{-1}$.

Im folgenden haben wir uns des näheren mit der Jacobsonschen Indazol-Synthese befaßt, nicht nur, weil diese Reaktion die *trans*-Konfiguration der aus Nitroso-acyl-aniliden entstehenden Diazoester beweist, sondern vor allem, um die Frage nach dem Auftreten stereoisomerer Diazoester zu prüfen.

B) Reaktionen des o-Toluol-diazo-esters

P. Jacobson und L. Huber[9]) nitrosierten Benz-o-toluidid in Eisessig durch Einleiten nitroser Gase, preßten den mit Wasser kristallin ausgefällten Nitrosokörper auf Ton ab und ließen die Indazolbildung anschließend in Benzol unter Selbsterwärmung vonstatten gehen; die Ausbeute wird mit 40—50% d. Th. angegeben. K. v. Auwers[10]) bereitete so die erheblichen Mengen Indazol, die er für seine Arbeiten über die Acylierung und Alkylierung dieses bicyclischen Systems benötigte; nach seiner Angabe handelt es sich um die günstigste Indazol-Synthese, obwohl seine Ausbeute hinter der Jacobsonschen zurückblieb. Nach unseren Erfahrungen erhält man nur beim Nitrosieren in Eisessig-Acetanhydrid Präparate, die 90—96-proc. Nitroso-benz-o-toluidid enthalten; die Gehaltsbestimmung gründet sich, wie früher beschrieben[13]), auf die Farbstoffkupplung mit β-Naphthol in Methanol. Nur in Abwesenheit von Wasser nimmt die Indazolbildung einen glatten Verlauf. Unter den Jacobsonschen Bedingungen läßt sich das Einschleppen von Wasser nicht vermeiden; in diesem Fall wandert ein Teil des Diazoesters in ionisierter Form in die wäßrige Phase[14]), zerfällt entweder dort oder kehrt als n-Diazo-hydroxyd in die Benzolphase zurück, um dort allenfalls eine Gomberg-Reaktion[15]) auszulösen. Trocknet man dagegen den Nitrosokörper sorgfältig bei 0° im Hochvakuum über Schwefelsäure, dann geht das Ausmaß der Nebenreaktionen beim anschließenden 24-stündigen Verweilen in Benzollösung bei 20° stark zurück; der Lösung lassen sich mit Salzsäure *95% d. Th. an sofort recht reinem Indazol* entziehen. Trotz der vorzüglichen Ausbeute ist der Weg zur präparativen Darstellung des Indazols unbequem, da die Schwerlöslichkeit des Benz-o-toluidids große Lösungsmittelmengen und lange Nitrosierungszeiten erforderlich macht.

---

[14]) R. Huisgen u. H. Nakaten, Liebigs Ann. Chem. **573**, 181 (1951).

[15]) M. Gomberg u. W. E. Bachmann, J. Amer. chem. Soc. **46**, 2339 (1924); M. Gomberg u. J. C. Pernert, ib. **48**, 1372 (1926); W. S. M. Grieve u. D. H. Hey, J. chem. Soc. [London] **1938**, 108; J. Elks, J. W. Haworth u. D. H. Hey, ib. **1940**, 1284.

Wesentlich ökonomischer ist es, das leichtlösliche Acet-o-toluidid in einer kleinen Menge Eisessig-Essigsäureanhydrid zu nitrosieren, den mit Wasser in Freiheit gesetzten öligen Nitrosokörper in Benzol oder Toluol einzuschütteln und nach mehrstündigem Trocknen bei 0° die Lösung auf 40° zum Indazol-Ringschluß zu erwärmen. Das im Versuchsteil beschriebene Verfahren liefert bei geringem Aufwand an Arbeitszeit und Material eine 54—62-proc. Ausbeute an Indazol aus dem billigen o-Toluidin, womit wohl die vorteilhafteste Synthese dieses Heterocyclus[16]) gegeben ist.

Daß auch Diazoester-Präparate anderer Provenienz zur innermolekularen Kupplung befähigt sind, zeigt die von F. Heusler[17]) beobachtete geringfügige Indazolbildung beim Kochen von o-Diazoamino-toluol mit Benzol-Acetanhydrid. Eine 21-proc. Indazol-Ausbeute wird beim Umsatz von o-Tolyl-dimethyl-triazen mit Eisessig in siedendem Benzol erhalten[18]). Schon im Zusammenhang mit dem reaktiven Verhalten der Nitroso-acylamine gegenüber Alkoholen konnten wir zeigen[14]), daß auch die Reaktion von o-Toluoldiazoniumchlorid mit Alkali-acetat zu einem Diazoester-Präparat führt, das in gleicher Weise wie das aus Nitroso-acyl-o-toluidid zum Indazol-Ringschluß befähigt ist. In Tab. 2 sind die auf beiden Wegen erhaltenen Ausbeuten für verschiedene Lösungsmittel nebeneinander gestellt. Die Überführung des Diazonium-chlorids in das Diazo-acetat erfolgte mit einem löslichen Acetat, meist Tetra-

Tab. 2

Lösungsmittel	Indazol-Ausbeute in % d. Th. aus	
	Nitroso-benz-o-toluidid	o-Toluol-diazonium-chlorid + Acetat
Benzol	95	
Tetrahydrofuran	96	
Chloroform	92	87
Pyridin	81	
Benzol-Eisessig 10:1	78	72
Methanol	10	9
Äthanol	9	11
Isopropanol	48	
tert. Butanol	95	82
Eisessig	0	0

[16]) E. F. M. Stephenson, Org. Syntheses **29**, 54 (1949), bereitet Indazol aus Anthranilsäure über Hydrazino-benzoesäure auf einem fünfstufigen Weg mit 43—55% Ausbeute. Abgesehen von dem umständlichen Arbeiten in großen Gefäßen erfordert allein die Reduktion des 3-Chlor-indazols pro 10 g Indazol 170 g Jodwasserstoffsäure.

[17]) Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 4156 (1881).

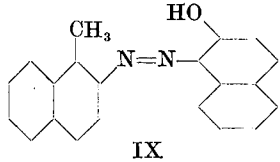
[18]) J. W. Cook, G. T. Dickson, J. Jack, J. D. Loudon, J. McKeown, J. McMillan u. W. F. Williamson, J. chem. Soc. [London] **1950**, 139.

methylammonium-acetat; lediglich im Benzol-Eisessig-Versuch wurde mit Silberacetat verrieben. Bei Versuchen mit überschüssigem Acetat ließen sich unabhängig von der Herkunft des Diazoesters 5—15% o-Toluol-azo-indazol (IV) als Ergebnis einer intermolekularen Kupplung fassen. Die Tab. 2 bietet keinen Anhaltspunkt für die Annahme stereoisomerer Diazoester. Falls der Umsatz des Diazoniumsalzes mit Acetat primär zu einem dem n-Diazo-hydroxyd analogen *cis*-Diazo-acetat führen sollte, muß die *Stereoisomerisierung* zur *trans*-Form *außerordentlich rasch* ablaufen.

Zu beachten ist in Tab. 2 das Absinken der Indazol-Ausbeute mit steigender Begünstigung der Ionisation durch das Lösungsmittel. Im Eisessig liegt nur noch das ionisierte Diazonium-acetat vor; das *Diazonium-ion* ist zur innermolekularen Kupplung *unfähig*.

C) Reaktionen des 1-Methyl-naphthalin-2-diazoesters

Die besonders starke „Ortho-Beziehung" zwischen den Positionen 1 und 2 des Naphthalinkerns führt beim Diazo-ester VII (S. 87) aus 1-Methyl-naphthylamin-(2) zu einer ausgeprägten Neigung zum Indazol-Ringschluß. Das 2-Nitroso-acetamino-1-methyl-naphthalin VI liefert nicht nur in Benzol, Chloroform, Pyridin oder Tetrachlorkohlenstoff 97—99-proc. Ausbeuten am 4,5-Benzo-indazol (VIII), sondern auch in Äthanol, wo im Fall des o-Toluol-diazoesters die Redox-Reaktion mit dem Lösungsmittel ganz in den Vordergrund tritt (Tab. 2). Auch beim Schmelzpunkt sowie beim langen Aufbewahren der krist. Nitrosoverbindung VI bei Raumtemp. findet Spontanumwandlung in VIII statt. Beim Zusatz von β-Naphthol beherrscht allerdings die intermolekulare Kupplung von VII zum Azofarbstoff IX das Feld; Auswägen oder photometrische Bestim-



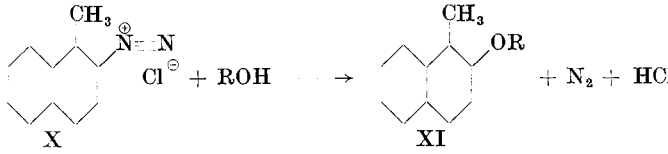
IX

mung von IX nach Umsatz mit β-Naphthol in Methanol ermöglicht auch hier die Gehaltsbestimmung von Präparaten des Nitrosokörpers VI. Während die Azokupplung von VI mit β-Naphthol dem langsamen Tempo der Acyl-Wanderung (k_a v. S. 87) folgt, läßt sich auf Zusatz von Piperidin eine unmeßbar rasche Bildung des Farbstoffs aus VI auslösen; die charakteristische Acyl-Ablösung mit der Base führt dabei von VI unmittelbar zum *cis*-Diazo-hydroxyd[19]).

Dem 1-Methyl-naphthalin-2-diazonium-ion fehlt die Fähigkeit zur innermolekularen Azokupplung. In Äthanol, Eisessig oder Wasser

[19]) R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **573**, 163 (1951).

unterliegt das Diazoniumchlorid X der langsamen Solvolyse, die unter Stickstoff-Abspaltung zu 2-Äthoxy-1-methyl-naphthalin (XI, R = C_2H_5), der 2-Acetoxy-Verbindung (XI, R = CO—CH_3) resp. 1-Methyl-naphthol-(2) führt; drängt man von vornherein mit einem kleinen Säurezusatz die Assoziation zur kovalenten Diazo-Verbindung zurück, dann fehlt Benz-indazol völlig unter den Reaktionsprodukten.

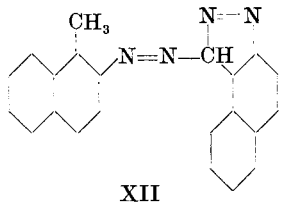


Auch hier ermöglicht Zusatz von Acetat zur Lösung des Diazonium-chlorids eine Reaktionsweise über den Diazoester. Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim o-Toluol-diazoester tritt hier eine interessante Diskrepanz zwischen dem Diazoester aus Nitroso-acylanilid und dem aus Diazonium-ion + Acetat auf. Versetzt man eine alkoholische Lösung von X bei 0° langsam mit Alkaliacetat in Äthanol, dann isoliert man neben Benz-indazol 40—50% d. Th. einer orangegelben Verbindung, die sich als Kupplungsprodukt XII der 1-Methyl-naphthalin-diazoverbindung mit Benzo-indazol erwies und infolge ihrer Schwerlöslichkeit leicht vollständig zu erfassen ist (Nr. 4 u. 5 d. Tab. 3). Trägt man umgekehrt die Diazoniumsalzlösung langsam in die alkoholische Acetat-Lösung ein, dann geht die Ausbeute an Azo-benz-indazol XII zugunsten des Benz-indazols zurück (Nr. 6, Tab. 3).

Tab. 3
Reaktionen des 1-Methyl-naphthalin-2-diazoesters in Äthanol

Nr.	Zusatz in Mol-Verh.	Temp.	Ausbeuten in % d. Th. an Benzo-indazol	Azo-benz-indazol	anderen Reaktionsprodukten
Versuche mit 2-Nitroso-acetamino-1-methyl-naphthalin:					
1	ohne	40	96	0	
2	1 Na-acetat	0	97	0	
3	7,5 K-acetat	20	88	0	
Versuche mit 1-Methyl-naphthalin-2-diazonium-chlorid:					
4	1 Na-acetat	0	44	49	
5	3 K-acetat	0	55	41	
6	4,5 K-acetat, vorgel.	40	88	6	
7	3 K-hydroxyd	0	0	0	starke Harzbildung
8	3 K-äthylat	0	0	0	
9	3 Na_2CO_3 in Wasser	0	15	16	
10	1 HCl + 0,5 VIII	20	0	0	81 XI, R = C_2H_5

Die Vermutung, daß es sich hier lediglich um eine Aktivierung der Benz-indazol-Komponente durch überschüssiges Acetat im Sinne eines Protonen-Übergangs handelt, bestätigte sich nicht; das in wäßriger Lauge unlösliche Benzo-indazol dürfte kaum an das Acetat-ion ein Proton abgeben. Die Versuche Nr. 2 und 3 der Tab. 3 zeigen zudem, daß der Diazoester aus dem Nitroso-acylamin VI



XII

auch in Anwesenheit von Alkali-acetat nicht zur Weiterkupplung mit Benzo-indazol befähigt ist. Auch dem Diazonium-kation geht das Vermögen zu dieser Azokupplung völlig ab, wie Versuch Nr. 10 mit vorgelegtem Benzo-indazol lehrt. Bei der Behandlung des Diazonium-chlorids X mit Alkali-acetat in Alkohol muß somit eine Diazo-Stufe „x" auftreten, die mit Benz-indazol zu XII kuppelt, aber auch in intramolekularer Reaktion Benzo-indazol zu liefern vermag. Nach dem Ausscheiden des Diazonium-ions und des *trans*-Diazo-acetats (VII) könnte man an das kovalente Diazo-hydroxyd oder den Diazo-äther denken, entstanden nach XIII oder XIV.

(XIII) $ArN_2Cl + HOH + NaOAc \dashrightarrow Ar{-}N{=}N{-}OH + NaCl + HOAc$
(XIV) $ArN_2Cl + C_2H_5OH + NaOAc \longrightarrow Ar{-}N{=}N{-}OC_2H_5 + NaCl + HOAc$

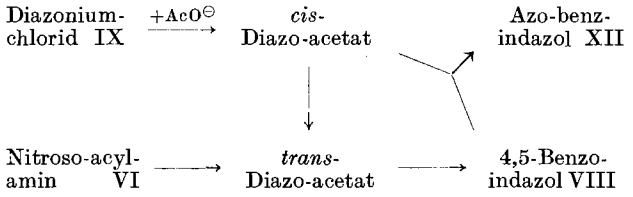
Gegen die Gleichsetzung der Stufe „x" mit dem Diazo-hydroxyd spricht die Unabhängigkeit des Ausbeuteverhältnisses VIII:XII vom Wassergehalt des Alkohols; Nr. 4 wurde in 96-proc., Nr. 5 in abs. Äthanol durchgeführt. Ob man dem Diazo-äther die genannte Kupplungsfähigkeit zutrauen darf, erscheint zweifelhaft; der p-Nitro-diazobenzol-methyläther kuppelt zwar mit freien Phenolen[20]), nach unserer Erfahrung aber erst in der Hitze. Überdies wurde aber die Bildung eines Diazo-äthers nach XIV bislang noch nicht beobachtet.

Versetzt man die alkoholische Diazonium-chlorid-Lösung bei 0° mit alkoholischer Kalilauge — Bedingungen, die zum Diazo-hydroxyd führen sollten — dann läßt sich aus der stark verfärbten Lösung weder Benzo-indazol noch Azobenz-indazol gewinnen (Tab. 3, Nr. 7). Auch ein Versuch mit Kalium-äthylat ergab nur dunkle Schmieren (Tab. 3, Nr. 8); um keiner Täuschung zu erliegen, haben wir uns davon überzeugt, daß dem Ansatz zugefügtes XII vollständig zurückgewonnen wird. Dagegen führte der Versuch 9, bei dem wir wäßrige

[20]) H. v. Pechmann u. L. Frobenius, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 175 (1895); E. Bamberger, ib. 225 (1895).

Sodalösung zutropften, zu 15 % Benz-indazol und 16 % Azokörper XII neben Schmieren. Ob hier wirklich Diazo-hydroxyd für die geringe Kupplung verantwortlich ist, muß dahingestellt bleiben; möglicherweise tritt hier ein kovalentes Diazo-carbonat auf, von dem man ähnliche Eigenschaften wie vom Diazo-acetat erwarten darf.

Vorbehaltlich weiterer experimenteller Bestätigung sehen wir eine brauchbare Arbeitshypothese zur Klärung der Reaktionsabläufe der Tab. 3 in einer *cis-trans-Isomerie der Diazo-ester*. Der Diazostufe „x" würde das *cis*-Diazo-acetat entsprechen, analog dem *cis*-Diazo-cyanid aus der primären Rekombination von Diazonium- und Acetat-ion hervorgehend. Einem *cis*-Diazoester kann man angesichts der raschen Kupplung der *trans*-Diazoester mit freien Phenolen a priori ein *besonders hohes Kupplungsvermögen* zuschreiben. Ein solcher *cis*-Diazoester wäre danach für die Bildung des Azobenz-indazols XII aus Benzo-indazol verantwortlich. Mit dieser Kupplung würde, wiederum in Analogie zu den Diazo-cyaniden, die Stereoisomerisierung zum *trans*-Diazoester konkurrieren; dieser unterliegt sofort der sehr raschen intramolekularen Indazol-Bildung. Daß Acetat die Stereoisomerisierung beschleunigt (Tab. 3, Nr. 6), erscheint ebenfalls plausibel. Das folgende Schema faßt diese Arbeitshypothese zusammen:



Einer kurzen Erörterung bedarf noch das Verhalten des 1-Methyl-naphthalin-2-diazo-acetats in Eisessig. Nach früheren Untersuchungen am Benzol-diazo-acetat[21]) hat man hier mit einem Gleichgewicht von kovalentem *Diazo-acetat* und ionisiertem *Diazonium-acetat* zu rechnen. Ein solches GW sollte zur *Nivellierung* aller, auch stereochemischer, Unterschiede von Diazoester-Präparaten führen. Tatsächlich verteilt sich bei Präparaten beiderlei Provenienz die Reaktion im Verhältnis 3:1 auf die Solvolyse zum 2-Acetoxy-1-methyl-naphthalin (XI, R = $COCH_3$) und die intramolekulare Kupplung zum 4,5-Benzo-indazol (Nr. 11, 13 und 16, Tab. 4). Da im folgenden Schema $k_b \gg k_d$, muß die GW-Konzentration am kovalenten Diazo-acetat sehr klein sein. Wenn man durch einen bescheidenen Mineralsäurezusatz das Diazonium-ion stabilisiert, vermag der Diazoester gar nicht mehr aufzutreten, wie das Verschwinden des 4,5-Benzo-indazols im Reaktionsergebnis zeigt (Nr. 12 und 17,

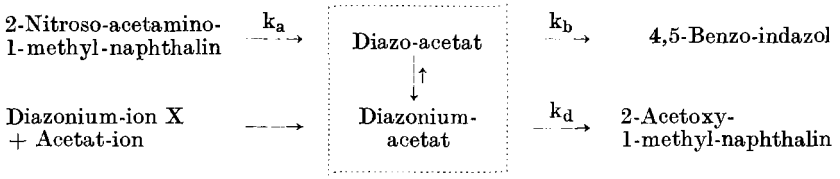
[21]) R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **574**, 184 (1951).

Tab. 4
1-Methyl-naphthalin-2-diazoester in Eisessig

Nr.	Zusatz in Mol-Verh.	Temp.	Ausbeuten in Proc. d. Th. an		
			Benzo-indazol	2-Acet-oxy-1-methyl-napht.	Azofarb-stoff IX
	Versuche mit 2-Nitroso-acetamino-methyl-naphthalin:				
11	ohne	40	74	22	
12	1,5 HCl*)	20	0	30	
13	3 Na-acetat	20	75	21	
14	3,3 β-Naphthol	40	44	**)	15
15	2 β-Naphthol + 2 Na-acetat	20	17	**)	73
	Versuche mit 1-Methyl-naphthalin-diazonium-chlorid:				
16	2,2 Na-acetat	20	58	26	
17	1,0 HCl	20	0	79	
18	2,1 β-Naphthol + 1,1 Na-acetat	40	19	**)	24
19	1,7 β-Naphthol + 3,5 K-acetat	20	17	**)	79
20	1,7 β-Naphthol + 0,25 HCl	40	0	72	0,6

*) 40-proc. Entnitrosierung des Nitrosokörpers durch HCl;
**) Konz. nicht ermittelt; der Ester mußte zur sauberen Trennung von VIII und IX alkalisch verseift werden.

Tab. 4). Die RG-Messungen stehen in bestem Einklang mit den präparativen Befunden.



Mit einer photometrischen Restmethode[22]) wurde das Absinken der Konzentration der Diazo-Stufe verfolgt. Mit dem pseudomonomolekularen Zerfall des Diazonium-chlorids X mißt man die Solvolysen-Konstante k_d. Bei Zugabe von Alkali-acetat tritt der Weg über den Diazoester zum Benzo-indazol zusätzlich auf, was sich in einem Ansteigen der RG-Konstanten des Simultansystems auf den etwa 5-fachen Wert äußert. Das hier gemessene k′ setzt sich wie folgt zusammen:

$$k' = \alpha \cdot k_d + (1-\alpha) k_b,$$

wobei α den nahe an 1 herankommenden Ionisationsgrad des Diazoacetats bedeutet. Der streng unimolekulare Charakter der Reaktion

[22]) S. 147 der unter Fußnote 13 zit. Arbeit.

läßt darauf schließen, daß sich das Ionisations-GW des Diazoacetats unmeßbar rasch einstellt.

Es läßt sich leicht reaktionskinetisch dartun, daß die gleiche Diazostufe[23]) auch beim Zerfall des 2-Nitroso-acetamino-1-methylnaphthalins in Eisessig durchlaufen wird. Wenn man der Zerfallslösung zu definierten Zeiten Proben entnimmt und in β-Naphthol-Lösung eingießt, dann kann man aus der „Momentankupplung" und der „Endkupplung", wie früher beim Nitroso-acetanilid erläutert[21]), die Konzentration der Nitroso- und Diazo-Stufe am Zeitpunkt der Probenahme elegant ermitteln. Fig. 1 zeigt das Ergebnis, wobei die als Kreise gekennzeichneten Meßpunkte die Momentan-, die quadratischen die Endkupplungen bedeuten. Die Konzentration der Diazo-Stufe geht zeitlich durch ein Maximum, wie das für ein System von Folgereaktionen mit den Konstanten k_a und k' zu erwarten ist. Die ausgezogenen Kurven der Fig. 1 entsprechen dem aus den *unabhängig gemessenen* Konstanten berechneten Verlauf[24]). Die Isomerisierungskonstante k_a wurde durch Verfolgung der direkten Azokupplung mit großem Überschuß β-Naphthol in Eisessig zu $k_a = 0{,}0154\ \text{min}^{-1}$ bei 40° erhalten[25]). Für k' wurde der aus dem Zerfall des Systems Diazonium-chlorid + Natrium-acetat resultierende Wert von $0{,}106\ \text{min}^{-1}$ (40°) eingesetzt. Die vorzügliche Übereinstimmung von Meßdaten und berechneten Kurven in Fig. 1 zeigt, daß die Übertragung der Konstanten des Systems Diazoniumsalz + Acetat auf das Nitroso-acyl-amin statthaft, die „Diazo-Stufe" in beiden Fällen *identisch* ist.

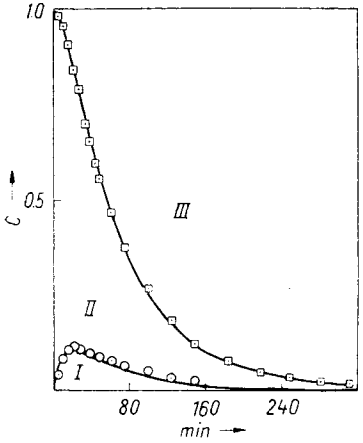


Fig. 1

Isomerisierung und Zerfall des 2-Nitroso-acetamino-1-methylnaphthalins in Eisessig bei 40°. Sektor I ist der Diazo-Stufe, Sektor II dem Nitroso-acylamin und Sektor III den Reaktionsprodukten Benzo-indazol und Acetoxy-1-methyl-naphthalin zuzuordnen.

In Gegenwart von β-Naphthol erfolgt die Bildung des Azofarbstoffs IX in Eisessig auf Kosten der Benzo-indazol-Ausbeute (Tab. 4, Nr. 14 u. 18). Die Ver-

[23]) Unter „Diazo-Stufe" sei hier die Summe von Diazo-acetat und Diazoniumacetat verstanden.

[24]) Bezügl. der mathemat. Funktionen vgl. S. 194 der unter Fußnote 21 zit. Arbeit.

[25]) Den gleichen Wert für k_a fanden R. Huisgen und L. Krause[3]) für die Isomerisierung in Benzol; auch hier bestätigt sich die Lösungsmittel-Unabhängigkeit der intramol. Acylwanderung.

stärkung der intermolekularen Azokupplung in Gegenwart eines Überschusses an Acetat-ion (Tab. 4, Nr. 15 u. 19) dürfte mit dem Auftreten des kupplungsbereiteren Naphtholat-anions zusammenhängen. Versuch Nr. 20 (Tab. 4) lehrt, daß das Diazonium-kation weder mit freiem Naphthol noch innermolekular zu kuppeln vermag.

Beim Zerfall des 2-Nitroso-propionamino-1-methyl-naphthalins in Propionsäure kommt es übrigens im Einklang mit der geringeren Eignung dieser Säure zur Ionen-Solvatation nicht zur Anhäufung der Diazo-Stufe, wie die negative „Momentankupplung" zeigt. Die Solvolyse des Diazonium-ions tritt hier ganz zurück hinter der Kupplung zum Benzo-indazol, das aus den Diazo-propionat-Präparaten beiderlei Herkunft zu 87 resp. 91% d. Th. erhalten wird.

Sind nur Diazoester zur innermolekularen Kupplung gegen die o-ständige Methylgruppe befähigt? Über negative Versuche mit Diazo-amino-Verbindungen hinaus ist zu berichten, daß das Diazonium-chlorid X in trockenem Pyridin 91% Benzo-indazol und 4% Azo-benz-indazol (XII) liefert; als Zwischenstufe dürfte dabei das *Aryl-diazo-pyridinium-ion* anzunehmen sein.

D) Die konstitutionellen Voraussetzungen des Indazol-Ringschlusses

Die Neigung zur Indazol-Bildung hängt in hohem Maß auch von der Natur des zugrunde liegenden o-methylierten aromatischen Amins ab, wie schon die Unterschiede zwischen den Diazoestern aus o-Toluidin und 1-Methyl-naphthylamin-(2) illustrieren. Substituenten im Benzolkern werden der innermolekularen Kupplung dann *förderlich* sein, wenn sie den *elektrophilen Charakter der Diazo-Gruppe erhöhen und die Acidität der o-Methylgruppe steigern.*

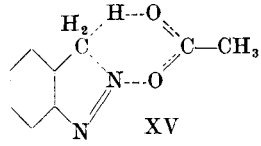
Es nimmt daher nicht wunder, daß eine Nitro-Gruppe in jeder der vier freien Positionen des o-Toluidins den Indazol-Ringschluß begünstigt. Eine sorgfältige Prüfung von 22 verschiedenen mono- und polynitro-substituierten o-Toluidin-Derivaten ist E. Nölting[26]) zu verdanken. Meist bietet das Diazotieren der Nitro-amine in Eisessig optimale Bedingungen. Das Nöltingsche Versuchsmaterial legt überhaupt den Schluß nahe, daß stets die *kovalenten Diazo-Verbindungen* in die intramolekulare Kupplung zu nitrierten Indazolen eingehen. Polynitro-o-toluidine geben auch in Gegenwart von Mineralsäuren schon gute Indazol-Ausbeuten; daß mit solchen Diazoniumsalzen schon in saurer Lösung beachtliche Konzentrationen der kovalenten Formen im GW stehen, ist hinlänglich bekannt.

Es erscheint zunächst erstaunlich, daß die Methylgruppe des Toluols so stark sauer ist, daß sie überhaupt zur Kupplung mit der

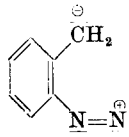
[26]) Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2556 (1904); s. a. O. N. Witt, E. Nölting u. E. Grandmougin, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 3635 (1890); **25**, 3149 (1892); H. D. Porter u. W. D. Peterson, Org. Syntheses **20**, 73.

benachbarten Diazoester-Gruppe befähigt ist. Erfordert doch die Azo-Kupplung mit aktiven Methylen-Verbindungen eine recht hohe CH-Acidität! Es liegt die Vermutung nahe, daß die *Diazo-Gruppe selbst die benachbarte Methylgruppe acidifiziert.* Zuweilen wird durch die Labilität der Diazo-Verbindungen verschleiert, daß die Diazo-Gruppe ein elektronenanziehender Substituent ist. Aus nucleophilen Substitutionen von o- oder p-ständigen Halogen- oder Nitrogruppen[27]) geht aber einwandfrei hervor, daß die Diazogruppe in der Stärke der Aktivierung sogar alle anderen Substituenten zweiter Ordnung hinter sich läßt[28]).

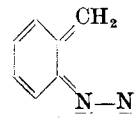
Am glattesten vollzieht sich der Indazol-Ringschluß im unpolaren Lösungsmittel, was eine primäre Protonen-Abgabe und Freilegung des Elektronenpaars am Methylkohlenstoff ausschließt. Dem Chemismus wird ein „Vierzentrenprozeß", bei dem Azokupplung, Ablösung des Carbonsäure-anions und Übernahme des Protons *zeitlich gekoppelt* sind[6]), wohl am besten gerecht. An dem mit Formel XV illustrierten Übergangszustand sind nun u. a. die Grenzformeln XVI—XVIII beteiligt, in denen die Diazo-Gruppe ihren mesomeren Effekt entfaltet.



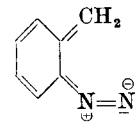
XV



XVI



XVII



XVIII

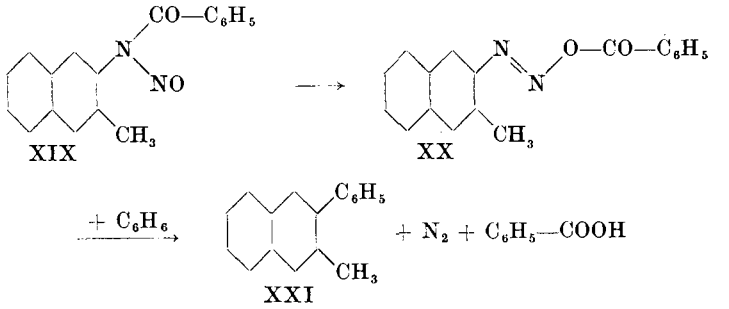
Die Bedeutung solcher Grenzformeln, die wie XVII und XVIII ein o-chinoides System enthalten, für das Energieniveau des Übergangszustandes XV läßt sich am besten abschätzen, wenn man einen Verbindungstyp wählt, der das Auftreten solcher chinoider Grenzformeln *energetisch verbietet.* Eine „anomale o-Beziehung"[29]) ist bei

[27]) A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 2334 (1897); mit J. S. Smythe **33**, 505 (1900); mit B. Hirsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 947 (1896); B. Hirsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 1253 (1898); K. J. P. Orton, J. chem. Soc. [London] **83**, 796 (1903); **87**, 99 (1905); mit W. W. Reed, ib. **91**, 1554 (1907); R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **559**, 128 (1948).

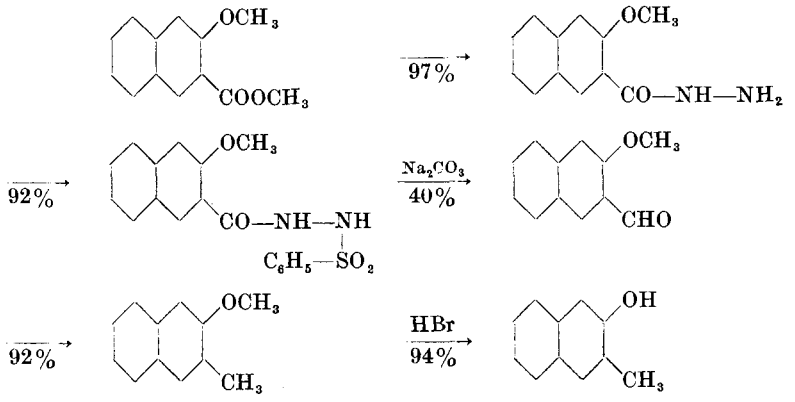
[28]) J. F. Bunnett u. R. E. Zahler, Chem. Reviews **49**, 308 (1951).

[29]) R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **559**, 101 (1948); **564**, 16 (1949); F. Seel, Ang. Chem. **61**, 89 (1949); W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] **1948**, 727.

den 2,3-Disubstitutionsprodukten des Naphthalins bekannt. Ein Substituent in 2-Stellung des Naphthalinkerns vermag seinen mesomeren Effekt nur in 1 voll zu entfalten, nicht aber oder nur ganz schwach in der zweiten o-Position, der Stellung 3. Wir haben daher das 2-Nitroso-benzoyl-amino-3-methyl-naphthalin (XIX) dargestellt und seine Fähigkeit zur Indazol-Synthese geprüft. Die glatte Azokupplung mit β-Naphthol zeigt die normale Isomerisierung zum



Diazo-benzoat XX an. Ohne Naphtholzusatz erfolgt in der benzolischen Lösung von XIX lediglich der *Zerfall des Diazo-benzoats* unter Stickstoff-Freisetzung und Arylierung des Lösungsmittels (S. 88); das 2-Methyl-3-phenyl-naphthalin (XXI) konnte gefaßt werden. Vom 5,6-Benzo-indazol fand sich keine Spur; das Reaktionsprodukt enthielt keinerlei basischen Anteil! Der Zerfall des Diazoesters erfolgt also o h n e Beteiligung der o-ständigen Methylgruppe, was im Fehlen der normalen „o-Beziehung" seine Erklärung findet. Die Bedeutung der Grenzformeln XVII und XVIII für die Indazol-Synthese, die somit der Acidifizierung des Methyls durch die benachbarte Diazo-Gruppe bedarf, ist damit erhärtet.



Das benötigte 2-Amino-3-methyl-naphthalin wurde von V. Vesely und F. Stursa[30]) auf einem sechsstufigen und wenig ergiebigen Weg aus Tetralin bereitet. Zur konstitutionellen Sicherung diente auf der Stufe des Methylnaphthols lediglich der Ausschluß der anderen bekannten Isomeren. Ausgehend von der 2,3-Oxy-naphthoesäure reduzierten wir mittels der McFadyen-Stevens-Methode[31]) zum Aldehyd, diesen nach Wolff-Kishner zur Methylverbindung. Der Austausch des Hydroxyls gegen die Aminogruppe nach Bucherer bereitet keine Schwierigkeit. Nach Abschluß unserer Arbeit beschrieben A. Ebnöther, T. M. Meijer und H. Schmid[32]) die Darstellung des 2,3-Methyl-naphthols aus 2,3-Oxy-naphthoesäure in einer anderen Reaktionsfolge. Unser 2-Amino-3-methyl-naphthalin stimmt mit den von Vesely und Stursa beschriebenen Eigenschaften überein. Bei der Nitrosierung ergab sich eine Komplikation: Beim Arbeiten mit nitrosen Gasen in Eisessig-Acetanhydrid konkurriert mit der Nitrosierung am Amidstickstoff eine Nitrierung der Position 1. Mit Nitrosyl-chlorid wurde das kristallisierte XIX erhalten.

Die Unterstützung der Arbeit durch eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft wird mit Dank vermerkt. Frau Liselotte Grunwald danken wir für fleißige Hilfe bei den kinetischen Messungen, Frl. Waltraud Rieblfür die geschickte Ausarbeitung der Indazol-Synthese.

Beschreibung der Versuche

Nitroso-benz-o-toluidid und reines trockenes *o-Toluol-diazonium-chlorid* wurden wie in der früheren Mitteilung[14]) bereitet. Ebenda wurden auch bereits die Indazol-Bildung und ihre Konkurrenz mit Redox-Reaktionen in den Alkoholen beschrieben. Die Halbwertszeit für die Isomerisierung des Nitroso-benz-o-toluidids zum Diazobenzoat liegt in der Größenordnung von 30 Min. bei 20°.

Versuche mit Nitroso-benz-o-toluidid

Benzol. 2,0 g eines 94-proc. Nitroso-benz-o-toluidids werden in 15 ccm trockenem, thiophenfreiem Benzol gelöst und bei Raumtemperatur 24 Stunden sich selbst überlassen. Die Reaktionslösung wird mehrmals mit wenigen ccm halbkonz. Salzsäure kräftig durchgeschüttelt; die sauren Auszüge werden mit Ammoniak versetzt. Das ausgefallene Indazol wird abgesaugt und mit warmem Wasser ausgewaschen. Das Filtrat gibt beim Ausziehen mit Äther noch einen kleinen Indazol-Anteil. Man erhält insgesamt 0,879 g = 95% d. Th. an luftgetrocknetem Indazol vom Schmp. 144—146°. Einmaliges Umlösen aus Benzol führt zu großen farblosen Tafeln, die bei 146—147° schmelzen. Eine Stickstoffentwicklung wurde nicht beobachtet.

Tetrahydrofuran. 3,0 g Nitrosokörper von 94% Gehalt werden in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran 24 Stunden der Spontan-Reaktion überlassen. Nach Versetzen mit 10 ccm 5n-HCl und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in Wasser und Äther gelöst. In der ätherischen Schicht findet sich die Benzoesäure; aus der wäßrigen Phase wird mit Ammoniak das Indazol ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 1,327 g = 96% d. Th. Schmp. 144—145°.

Pyridin. 2,0 g Nitroso-Verbindung (94-proc.) läßt man wie üblich in 30 ccm trockenem Pyridin reagieren. Nach Abziehen des Pyridins i. V. versetzt man den Rückstand mit starker Salzsäure und zieht mit Benzol aus. Aus der wäßrigen

[30]) Collect. Trav. chim. Tchécoslow. **6**., 157 (1934).
[31]) J. S. McFadyen u. T. S. Stevens, J. chem. Soc. [London] **1936**, 584.
[32]) Helv. chim. Acta **35**, 910 (1952).

Phase werden mit Alkali 0,755 g Indazol = 81% d. Th. vom Schmp. 143—146° ausgeschieden. Die mit einem kleinen Azotometer während der Reaktion gemessene Stickstoff-Freisetzung beträgt 10 ccm = 5% d. Th.

Eisessig. 3,0 g Nitroso-benz-o-toluidid (76,5-proc.) werden in 15 ccm wasserfreiem Eisessig gelöst und mehrere Tage bis zum Abschluß der Stickstoff-Entwicklung bei Raumtemperatur stehengelassen. Die N_2-Ausbeute entspricht quantitativ der berechneten. Die Reaktionslösung wird mit konz. Ammoniak übersättigt und mit Äther mehrfach ausgezogen; es konnte kein Indazol isoliert werden. Nach Ansäuern der ammoniakalischen Lösung mit Salzsäure wird wiederum ausgeäthert; die Äther-Extrakte liefern 1,13 g Benzoesäure = 97% d. Th. vom Schmp. 120—121°. Die Ausbeuten zeigen, daß die Isomerisierung des Nitroso-Körpers nicht von einer Entnitrosierung begleitet wird, wie das bei Nitroso-acetanilid in Eisessig der Fall ist[21]).

β-Naphthol in Methanol. 2,0 g eines frischen Präparats von Nitroso-benz-o-toluidid werden zusammen mit 1,5 g β-Naphthol in 30 ccm Methanol gelöst und 24 Stunden stehengelassen. Nach Kühlen auf 0° werden die leuchtend-roten Kristalle des bei 130° schmelzenden o-Toluol-azo-β-naphthols abgesaugt und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen: 2,06 g = 94,5% d. Th. Die nur noch blaßrot gefärbte Mutterlauge wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Äther aufgenommen und zuerst mit verd. Natronlauge, dann mit verd. Salzsäure extrahiert. Aus der Ätherlösung kann anschließend eine kleine Menge unreinen Benz-o-toluidids isoliert werden. Der alkalische Auszug scheidet mit Salzsäure einen dicken Brei von Benzoesäure und überschüssigem β-Naphthol aus. Beim Digerieren mit Natriumbicarbonat-Lösung geht die Benzoesäure in Lösung und wird nach Filtrieren wieder mit konz. Salzsäure ausgefällt. Unter Berücksichtigung des aus der Mutterlauge ausgeätherten Anteils isoliert man 0,95 g Benzoesäure = 88% d. Th. Die Aufarbeitung des obengenannten salzsauren Extraktes ergab keine Spur von Indazol. Der quantitative Ablauf der Kupplungsreaktion gestattet den Rückschluß auf ein mindestens 94,5-proc. Präparat des Nitrosokörpers.

Präparative Darstellung des Indazols über Nitroso-acet-o-toluidid

Das leichtlösliche Acet-o-toluidid läßt sich in Eisessig-Acetanhydrid bei 0° bequem nitrosieren; der Nitrosokörper ist aber nicht kristallin zu erhalten. Die nitrosen Gase bereitet man sich durch Auftropfen von konz. Schwefelsäure auf Natriumnitrit; um das Gas nicht zu arm an NO_2 zu machen, setzt man der Schwefelsäure 3 Vol% Salpetersäure zu. Die Nitrosierung erfolgt zunächst sehr rasch, wobei nach etwa 1 Stunde bei der unten gewählten Ansatzgröße die grüne Farbe des N_2O_3 auftritt. Das Reaktionsende ist aber noch nicht erreicht; die weitere Nitrosierung folgt dem langsamen Tempo der Bindung des entstehenden Wassers durch das Acetanhydrid. Erst nach 5 Stunden blieb die Grünfärbung bestehen. Erwartungsgemäß führt ein Zusatz von einigen ccm Pyridin zur Nitrosierungslösung schon nach $2^1/_2$ Stunden zur vollständigen Nitrosierung. Da das Nitroso-acet-o-toluidid sich bei 25° erst nach 310 Minuten[3]) zur Hälfte isomerisiert hat, läßt sich die Verbindung bei tiefer Temperatur bequem und ohne Eile handhaben.

In einem 200-ccm-Erlenmeyerkolben überläßt man 30 g techn. o-Toluidin in einem Gemisch von 30 ccm Eisessig und 60 ccm Acetanhydrid der Acetylierung unter Selbsterwärmung. Nach dem Erkalten leitet man in die im Eisbad befindliche Lösung des Acet-o-toluidids nitrose Gase in nicht zu langsamem Strom ein. Nach Auftreten der grünen Farbe wird der Gasstrom gedrosselt; es kann auch jeweils bis zum Verschwinden der Grünfärbung unterbrochen werden. Nach

5-stündiger Reaktionsdauer bei 0° soll das Reaktionsgemisch tief smaragdgrün sein. Man gießt auf 300 g Eis + Eiswasser und läßt 2 Stunden im Kühlschrank stehen. Den ausgeschiedenen öligen Nitrosokörper schüttelt man in insgesamt 200 ccm Benzol oder Toluol ein und läßt nach Waschen mit Wasser mit 10 ccm Methanol zur Bindung restlichen Acetanhydrids 1 Stunde bei 0° stehen. Nach Auswaschen mit 3 × 100 ccm Wasser stellt man über gekörntes Chlorcalcium über Nacht in den Kühlschrank. Die vom Trockenmittel abgegossene hellbraune Lösung wird mit weiteren 400 ccm Benzol (bzw. Toluol) verdünnt und in einem 2-Ltr.-Erlenmeyer 8 Stunden in einem Wasserbad von 40—45° erwärmt. Nach kurzem Aufkochen und Erkalten zieht man die stark verfärbte Lösung im Scheidetrichter mit 100 ccm 2n-Salzsäure, dann noch mit 3 × 20 ccm 5n-Salzsäure aus. Die sauren Extrakte werden mit Ammoniak übersättigt, wobei sich das nahezu farblose Indazol ausscheidet. Nach 2 Stunden Stehen im Eisschrank wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und i. V. über Schwefelsäure getrocknet: 19,1 g vom Schmp. 143,4—145,5°. Der wäßrigen Mutterlauge lassen sich mit Äther noch 0,6 g etwas unreineren Indazols entziehen. Zur Reinigung des Indazols ist die Destillation im Schwertkolben geeignet, wobei die Verbindung bei 170°/50 übergeht. Auch die Hülsen-Extraktion mit Benzol liefert ein farbloses Präparat in prächtigen großen Tafeln vom Schmp. 146—147°.

Die hier erhaltene Ausbeute von 60% konnte in vielen weiteren Versuchen mit geringen Schwankungen reproduziert werden. Auch eine Vergrößerung des Ansatzes bietet keine Schwierigkeit. Das als inertes Solvens benutzte Benzol oder Toluol kann durch Destillation zurückgewonnen werden. Eine Person kann eine größere Zahl von Ansätzen nebeneinander durchführen.

2-Nitroso-acetamino-1-methyl-naphthalin (VI)

1-Methyl-naphthylamin-(2)

Die von W. S. Johnson, E. Woroch und F. J. Mathews[33]) verwendeten Bedingungen der Bucherer-Synthese, 48-stündiges Erhitzen mit Natriumbisulfit und konz. Ammoniak im Rohr auf 200—205°, führten bei der Nacharbeitung regelmäßig zum Platzen der Bombenrohre, selbst bei Senkung der Reaktionstemperatur auf 170°. Ersatz des Natriumbisulfits durch Ammoniumbisulfit beseitigte diese Störung. 60 g 1-Methyl-2-naphthol werden, auf 4 Bombenrohre verteilt, mit 60 ccm konz. Ammonsulfit-Lösung und 80 ccm 30-proc. Ammoniak 72 Stunden auf 170° erhitzt. Das etwas verfärbte Reaktionsprodukt wird einige Stunden mit warmer 2n-Natronlauge digeriert, alsdann mit Chloroform ausgezogen. Nach Ausschütteln der Chloroform-Lösung mit Natronlauge und Waschen mit Wasser wird das Lösungsmittel abgezogen. Bei der anschließenden Destillation gehen bei 169 bis 170°/12 49 g (82% d. Th.) eines hellgelben Öls über, das beim Stehen im Eisschrank erstarrt. Die weitere Reinigung erfolgt über das Hydrochlorid durch Lösen in heißem Wasser und Ausfällen mit konz. Salzsäure. Nach 2-maligem Umkristallisieren 57 g reines Salz. Aus dem alkalischen Auszug der obenerwähnten Chloroformlösung kann etwas unverändertes 1-Methyl-2-naphthol zurückgewonnen werden.

2-Acetamino-1-methyl-naphthalin

wird aus dem Amin in Eisessig mit Essigsäureanhydrid bereitet. Die Acetylverbindung ist in den Alkoholen schwerlöslich, kommt aus Aceton in starken farblosen Stäbchen vom Schmp. 193°.

Das Propionyl-Derivat, aus dem Amin mit Propionyl-chlorid in Pyridin bereitet, schmilzt bei 170—171° (Alkohol). Das analog dargestellte 2-Benzoylamino-1-methyl-naphthalin ist noch schwerer löslich und zeigt Schmp. 226°.

[33]) J. Amer. chem. Soc. **69**, 566 (1947).

Kochen der freien Base mit Ameisensäure, Eindampfen i. V. und Umkristallisieren des Rückstandes aus viel Methanol liefert die farblosen Nadeln der Formyl-Verbindung mit Schmp. 151—152°. Das betreffende Amid der Isobuttersäure schmilzt bei 194—195°.

2-Nitroso-acetamino-1-methyl-naphthalin

1,0 g des Acetamino-Körpers werden in 9 ccm Eisessig und 3 ccm Acetanhydrid heiß gelöst; beim Abkühlen auf 0° unter ständigem Schütteln scheidet sich der größte Teil des Acetyl-Derivates wider feinkristallin aus. Bei der Nitrosierung der Suspension mit N_2O_3 unter Eiskühlung geht die Acetylverbindung innerhalb 20 Min. in Lösung. Nach 1-stündigem Stehen der tief-dunkelgrünen Lösung versetzt man nach und nach mit 10 g Eis + Eiswasser, wobei der hellgelbe Nitrosokörper auskristallisiert; nach Absaugen, Auswaschen und Trocknen im Hochvakuum über Schwefelsäure im Kühlschrank 0,95 g.

Gehaltsbestimmung. Je 400 mg Nitrosokörper und β-Naphthol werden in 6 ccm Methanol 10 Stunden auf 40° erwärmt, wobei das tiefrote 1-Methyl-naphthalin-2-azo-β-naphthol(IX)auskristallisiert. Der Azofarbstoff wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen, getrocknet und gewogen. Frische Präparate des Nitrosokörpers zeigen einen 90—96-proc. Gehalt. Der mit einem Schmp. von 206—211° anfallende Azofarbstoff läßt sich aus Benzol oder Eisessig zu tiefroten Stäbchen mit bronzenem Oberflächenglanz umkristallisieren. Schmp. 212—215°.

$C_{21}H_{16}N_2O$ (312,35)	Ber.	C 80,77	H 5,16	N 8,97
	Gef.	» 80,56	» 5,20	» 8,86

Ein 96,1-proc. Präparat des 2-Nitroso-acetamino-2-methyl-naphthalins schmilzt bei 90—91°, wobei offensichtlich eine exotherme Reaktion stattfindet, erstarrt dann unter Orangerotfärbung wieder kristallin, um erneut bei 200—220° zu schmelzen. Die präparat. Untersuchung zeigt, daß hier schon glatt die innermolekulare Kupplung zum Benz-indazol (VIII) stattfindet. Ein mehrere Wochen bei Raumtemperatur aufbewahrtes Nitrosokörper-Präparat zeigt ebenfalls den Rohschmp. des 4,5-Benzoindazols.

Benzol. 285 mg Nitrosokörper (96,1%) überläßt man in 10 ccm trockenem, thiophenfreiem Benzol 48 Stunden bei Raumtemp. der Isomerisierung. Es haben sich 182 mg 4,5-Benzo-indazol in farblosen Tafeln vom Schmp. 234—235° abgeschieden. Die blaßgelbe benzolische Mutterlauge liefert noch 16 mg weniger reinen Materials vom Schmp. 229—232°. Die Verbindung ist in Benzol und Alkohol schwer löslich, läßt sich aus Aceton bequem umkristallisieren. Ausbeute 98,2% d. Th.

$C_{11}H_8N_2$ (168,19)	Ber.	C 78,55	H 4,79
	Gef.	» 79,05	» 4,85

Das farblose Hydrochlorid des Benzo-indazols löst sich in warmer verd. Salzsäure, kristallisiert beim Erkalten wieder aus.

Auch in Äthanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff vollzieht sich der Übergang des Nitrosokörpers in Benz-indazol entsprechend glatt. Die Reaktionstemperatur beeinflußt nur die Bildungsgeschwindigkeit, nicht aber Ausbeute und Reinheit.

Pyridin. 1,0 g Nitrosokörper (88,0%) läßt man 3 Tage in 25 ccm trockenem Pyridin bei 20° stehen. Aus der leichtverfärbten Lösung zieht man das Pyridin i. V. ab, nimmt den Rückstand in Äthanol auf. Unter Aufarbeitung der Mutterlaugen 633 mg Benz-indazol = 97,5% d. Th. vom Schmp. 231—233°.

Geschwindigkeit der Isomerisierung in Benzol bei 40°:

a) Photometrische Bestimmung. Verfolgung der Azokupplung mit β-Naphthol wie früher beschrieben[3]).

b) Gravimetrische Bestimmung. In einem Thermostaten werden Erlenmeyer-Kölbchen mit je 17 ccm abs. Benzol, deren Zahl der der Meßpunkte entspricht, auf 40,0° erwärmt. Zur Nullzeit der Einzelmessung werden 500 mg des trockenen Nitrosokörpers rasch gelöst, der Rand des Kölbchens mit 1 ccm Benzol blankgespült. 3 Min. nach Beginn der Einzelmessung wird mit Benzo-indazol angeimpft. 7 Min. vor dem Endpunkt jeder Einzelmessung wird zur Vermeidung von Übersättigung anhaltend geschüttelt. Am Endpunkt wird durch Eintauchen in ein Eisbad rasch gekühlt, der Kolbeninhalt auf ein vorgewogenes Filter gegossen und mit wenig kaltem Benzol nachgewaschen. Nach Trocknen an der Luft wird das Benz-indazol gewogen. Alsdann wird eine Korrektur für die Löslichkeit des Benz-indazols in Benzol angebracht; dabei wird für die Mutterlauge Vollsättigung, für das Waschbenzol Halbsättigung angenommen. Die Löslichkeit des Benzo-indazols in Benzol bei 10° beträgt 3,9 mg/5 ccm. In der folgenden Tab. bedeuten: t = Reaktionszeit in Min., g = gewogenes Benz-indazol in mg, G = korrig. Benz-indazol-Gewicht, k = nach der ersten Reaktionsordnung errechnete RG-Konstante.

t	g	G	$k \cdot 10^4$ (min^{-1})
10	16,1	34	
30	97,8	115	150
40	126,6	144	151
50	151,2	168	150
60	177,9	195	158
75	203,2	220	157
90	217,4	235	149
105	236,6	254	153
120	250,7	268	154
150	265,4	283	147
12h	296,6	314	
12h	303,2	320	

c) Acidimetrische Bestimmung. 600 mg reinen Nitrosokörpers werden in 100 ccm Benzol im 40,0°-Thermostaten der Spontan-Isomerisierung überlassen. Zu definierten Zeiten t werden jeweils 10-ccm-Proben entnommen und mit 20 ccm reinem Eiswasser rasch durchgeschüttelt. Die wäßrigen Auszüge werden mit n/10-Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert. Im folgenden bedeuten t = Zeit in Minuten, V = ccm $^n/_{10}$-NaOH, $k = k_1 \cdot 10^4$ min^{-1}.

t	19	40	60	80	100	130	12h
V	1,33	2,48	3,26	3,81	4,33	4,77	5,52
k	146	154	149	147	154	144	

1-Methyl-naphthalin-diazonium-chlorid (X)

5 g 1-Methyl-2-naphthylamin-HCl werden in 50 ccm heißem abs. Äthanol gelöst, bei 0° unter Schütteln feinkristallin wieder ausgeschieden. Unter Eiskühlung wird nach Zusatz von 0,5 ccm alkohol. Salzsäure mit 5 ccm Äthylnitrit diazotiert, wobei das Chlorhydrat rasch in Lösung geht. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen fällt man mit abs. Äther vorsichtig das zitronengelbe Diazoniumchlorid

aus: 5,4 g nach Trocknen über Schwefelsäure im Hochvakuum bei 0°. Das Salz löst sich klar in Wasser mit neutraler Reaktion. Bei 92° Verpuffung. Der über die Azokupplung mit β-Naphthol ermittelte Gehalt liegt bei 83—87%. Die gravimetr. Bestimmung des Chlor-ions als Silberchlorid gibt einen etwas höheren Gehalt. Der mit β-Naphthol erhaltene Farbstoff ist der S. 103 beschriebene.

Äthanol + Salzsäure. 1,20 g Diazonium-chlorid (85-proc.) läßt man in 40 ccm abs. Äthanol und 0,5 ccm wäßriger konz. Salzsäure bei Raumtemperatur stehen. Nach 3 Tagen negativer Kupplungstest. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Der Rückstand der Benzollösung geht bei der Destillation im Mikrokölbchen bei 160—170°/12 als farbloses, kristallin erstarrendes Öl über: 663 mg, 80,5% d. Th. Nach Umlösen aus wenig Methanol schmilzt das 1-Methyl-2-äthoxy-naphthalin bei 46—48°.

$C_{12}H_{12}O$ (172,22) Ber. C 83,68 H 7,03
Gef. » 83,68 » 7,47

Eisessig + Salzsäure (Tab. 4, Nr. 17). 1,20 g Diazoniumchlorid (85-proc.) in 45 ccm Eisessig + 0,5 ccm konz. Salzsäure 3 Tage bei 20°. Aufarbeitung durch Eingießen in Wasser + Benzol, Ausschütteln der Benzolphase mit verd. Ammoniak, Waschen, Trocknen und Destillation des Rückstandes der Benzollösung. Bei 160°/11 gehen 0,79 g eines langsam kristallin erstarrenden Öls über. Nach zweimaligem Umlösen aus Petroläther Schmp. 64—66°. Das Produkt ist identisch mit 1-Methyl-2-acetoxy-naphthalin, das aus 1-Methyl-2-naphthol mit Acetanhydrid bereitet, bei 65—66,5° schmilzt. Benz-indazol konnte nicht gefaßt werden.

Wasser. 1,85 g Diazonium-chlorid (85-proc.) löst man in 40 ccm Wasser und 5 ccm 2n-Salzsäure. Nach 48 Stunden ist kein Diazoniumsalz mehr nachweisbar. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen ergeben sich 1,20 g kristallinen Rohprodukts, aus dem mit Natronlauge 0,74 g 1-Methyl-2-naphthol vom Schmp. 106—108° abgetrennt werden. Umlösen des Neutralanteils aus Benzol gibt 0,18 g 4,5-Benzo-indazol.

Pyridin. 1,5 g Diazonium-chlorid (83-proc.) lösen sich in 12 ccm Pyridin unter Wärmeentwicklung, die durch Kühlung gemäßigt wird. Nach Stehen über Nacht wird das Lösungsmittel i. V. abdestilliert, der Rückstand mit verd. Ammoniak digeriert und abgesaugt. Beim Aufkochen mit Aceton bleiben 38 mg Azo-benz-indazol (XII) vom Schmp. 275—278° zurück. Die Mutterlauge liefert 0,94 g Benzo-indazol = 91% d. Th.

Reaktionen des 1-Methyl-naphthalin-2-diazoesters in Äthanol und in Eisessig

Aus den Versuchen der Tab. 3 und 4 werden einige typische Beispiele herausgegriffen, die die Aufarbeitung zeigen.

Nr. 2. In 25 ccm abs. Äthanol löst man 0,6 g Natrium-acetat-trihydrat, dann bei 0° 1,0 g 2-Nitroso-acetamino-1-methyl-naphthalin (92-proc.) unter anhaltendem Schütteln. Man läßt 2 Wochen im Kühlschrank stehen, wobei sich die Lösung orangegelb färbt und allmählich Benzo-indazol ausscheidet. Unter Aufarbeitung der Mutterlauge erhält man 660 mg 4,5-Benzo-indazol, die sich klar in warmem Aceton lösen, was das Vorhandensein von Azo-benz-indazol (XII) ausschließt.

Nr. 4. Bei 0° löst man 1,5 g Diazonium-chlorid (83-proc.) in 15 ccm 96-proc. Äthanol und versetzt unter Rühren innerhalb von 20 Min. mit 1,0 g Natriumacetat-trihydrat in 12 ccm Äthanol. Schon während des Zutropfens scheidet sich aus der orangeroten Lösung ein orangegelber Niederschlag aus, den man nach einstünd. Stehen absaugt und zuerst mit heißem Wasser, dann mit siedendem Äthanol

auswäscht: 496 mg vom Schmp. 279—281°. Es handelt sich um *3-(1'-Methyl-naphthalin-2'-azo)-4,5-benzo-indazol* (XII). Die Verbindung ist sehr schwer löslich in den üblichen Solventien; nach Umkristallisieren aus sied. Nitrobenzol orangerote Nadeln vom Schmp. 289—291° (Berl-Block, korr. Schmp. 299—301°).

$C_{22}H_{16}N_4$ (336,38)	Ber. C 78,55	H 4,80	N 16,66
	Gef. » 77,82	» 4,67	» 16,70

Die Aufarbeitung der alkoholischen Mutterlauge durch frakt. Kristallisation gibt 451 mg 4,5-Benzo-indazol vom Schmp. 225—235°.

Nr. 6. In eine Lösung von 3 g wasserfreiem Kaliumacetat in 25 ccm abs. Äthanol bei 40° wird unter Rühren langsam eine Lösung von 1,5 g Diazoniumchlorid (83-proc.) in 15 ccm abs. Alkohol eingetropft. Die Aufarbeitung wie oben liefert 906 mg 4,5-Benzo-indazol und 60 mg Azo-benz-indazol.

Nr. 8. In 10 ccm abs. Äthanol löst man zunächst 200 mg Kalium, alsdann 100 mg Azo-benz-indazol (XII). Die eine Hälfte der Lösung liefert beim Ansäuern mit Eisessig nach Waschen mit Alkohol 48 mg unveränderten Azokörpers vom Schmp. 280°. Die andere Hälfte wird bei 0° mit 200 mg Diazoniumsalz (87%) in 10 ccm Äthanol versetzt. Die dunkle Lösung wird nach mehrstündigem Stehen mit Essigsäure angesäuert und filtriert. Der Filter-Rückstand besteht nach Waschen mit heißem Wasser und Alkohol aus 49 mg des Azokörpers vom Schmp. 279°. Die Mutterlauge wird mit Wasser und Benzol durchgeschüttelt. Der Benzollösung läßt sich mit 5n-Salzsäure kein Benz-indazol entziehen; die Lösung enthält lediglich dunkle Harze.

Nr. 12. 1,0 g Nitroso-acylamin (82-proc.) werden in 40 ccm reinem Eisessig gelöst und nach Zusatz von 0,5 ccm wäßr. konz. Salzsäure auf 40° erwärmt. Schon in den ersten 20 Min. scheiden sich Kristalle ab, die nach 24-stündigem Stehen der Reaktionslösung abgesaugt und mit verd. Ammoniak digeriert werden: 380 mg 2-Acetamino-1-methyl-naphthalin vom Schmp. 185—190°. Die Eisessiglösung wird i. V. eingedampft, der Rückstand mit Ammoniak und Benzol digeriert. Der Rückstand liefert bei der Destillation aus dem Mikrokölbchen zwei Fraktionen; die erste, bei 150—180°/12 übergehend, besteht aus 215 mg krist. erstarrendem 2-Acetoxy-1-methyl-naphthalin; 79 mg der zweiten, bei 30—250°/12 übergetriebenen Fraktion schmelzen bei 169—173° und bestehen aus verunreinigtem 2-Acetamino-1-methyl-naphthalin. Die große Menge des isolierten Säureamids zeigt, daß mindestens 40% des eingesetzten Nitrosokörpers durch die Salzsäurebehandlung entnitrosiert wurden.

Nr. 13. 1,0g Nitrosokörper (82-proc.) werden unter Zusatz von 1,5g Natriumacetat-trihydrat in 40 ccm stabilem Eisessig 3 Tage bei 20° dem Zerfall überlassen. Nach Vertreiben des Eisessigs i. V. digeriert man zur Entfernung des Natriumacetats mit warmem Wasser unter Ammoniakzusatz. Kristallisieren des Rückstandes aus Aceton liefert 270 mg blaßgelben Benz-indazols vom Schmp. 224—232°. Der Eindampf-Rückstand der Aceton-Mutterlauge scheidet aus Benzol den als Verunreinigung des Ausgangsmaterials vorhandenen Acetaminokörper aus. Bei der Destillation des Mutterlaugen-Rückstandes gehen bei 160 bis 170°/12 148 mg 2-Acetoxy-1-methyl-naphthalin über. Aus der bei 220—250°/12 übergehenden Fraktion gewinnt man durch Ausziehen mit Salzsäure und Fällung mit Ammoniak weitere 180 mg Benzo-indazol. Das molare Ausbeute-Verhältnis an VIII und XI (R = $COCH_3$) beträgt 75:21 in einem bei 40° durchgeführtem Wiederholungsversuch 76:22.

Nr. 15. 1 g β-Naphthol und 1 g Natriumacetat-trihydrat werden in 30 ccm reinem Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 1,0 g Nitrosokörper (82%) läßt man 3 Tage bei 20° stehen und saugt 792 mg Azofarbstoff vom Schmp. 212—214° ab. Der Rückstand der i. V. eingedampften Mutterlauge wird 4 Stunden mit 10 ccm

Wasser und 10 ccm 20-proc. methanolischer Kalilauge auf dem Wasserbad erwärmt zur Verseifung der Acetoxy-Verbindung. Nach Zusatz von weiteren 30 ccm Wasser läßt man erkalten, filtriert und zieht den Rückstand mit heißer 2n-Salzsäure aus. Der saure Extrakt liefert mit Ammoniak 105 mg unreines Benzo-indazol. Umlösen des neutralen Rückstandes aus Benzol führt zu weiteren 29 mg Azofarbstoff.

Nr. 19. 1,95 g Diazonium-chlorid (83-proc.) lösen sich mit grüner Farbe in 30 ccm kaltem Eisessig und 3 g wasserfreiem Kaliumacetat. Nach 2 Min. werden 2 g β-Naphthol in 30 ccm Eisessig zugesetzt. Nach 48 Stunden bei 20° wird vom Azofarbstoff abgesaugt, zur Entfernung des Kaliumchlorids mit heißem Wasser digeriert: 1,85 g Farbstoff vom Schmp. 211—212°. Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge bedarf es auch hier der alkalischen Verseifung, da die Acetoxy-Verbindung die Kristallisation des Benz-indazols stört. Es werden 220 mg Benz-indazol und weitere 115 mg Azofarbstoff erhalten. Das molare Verhältnis von Azofarbstoff zu Benz-indazol beträgt 79:17. In einem weiteren Versuch wird der Diazoester aus dem Diazonium-chlorid durch Verreiben mit Silberacetat und Eisessig bereitet; nach Absaugen wird die Reaktion wie oben durchgeführt und liefert die beiden Reaktionsprodukte zu 75 und 18%.

2-Nitroso-propionamino-1-methyl-naphthalin in Propionsäure. Die Nitrosierung des 2-Propionamino-1-methyl-naphthalins erfolgt wie beim Acetyl-Derivat. Schmp. 74° unter nachfolgendem Erstarren. 0,91 g Nitrosokörper (93-proc.) werden bei 30° in 60 ccm Propionsäure 2 Tage dem Zerfall überlassen. Nach Abdestillieren der Propionsäure i. V. wird der orangegelbe Rückstand in Benzol aufgenommen, aus dem in zwei Anteilen 526 mg 4,5-Benzo-indazol = 91% d. Th. erhalten werden. Aus der Mutterlauge wird bei der Mikrodestillation ein Anteil erhalten, der möglicherweise mit dem öligen 1-Methyl-2-propionoxy-naphthalin identisch ist; der mit Propionylchlorid in Pyridin aus 1-Methyl-2-naphthol erhaltene Ester zeigt Sdp. 170°/11.

Ein analoger Ansatz aus 2,0 g Diazonium-chlorid (88-proc.) mit 2 g KOH in 60 ccm Propionsäure bei 30° liefert neben 1,26 g Benzo-indazol (87% d. Th.) noch 0,14 g Azo-benz-indazol (XII). Wie es hier zur Bildung des Azokörpers kommt, müssen weitere Versuche zeigen.

2-Amino-3-methyl-naphthalin

2-Methoxy-3-naphthoesäure-hydrazid

95 g 2-Methoxy-3-naphthoesäure-methylester, durch alkalische Verätherung und Veresterung mit Dimethylsulfat aus 2,3-Oxy-naphthoesäure bereitet[34]), werden mit 50 ccm Hydrazinhydrat und 50 ccm Äthanol 3 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei schon in der Wärme die Kristallisation des Hydrazids beginnt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Dabei steigt der Schmp. von 122 auf 136° im Einklang mit Lit.-Angabe, die zwei Formen des Hydrazids beschreibt[35]). Ausbeute 92 g = 97% d. Th.

2-Methoxy-3-naphthoesäure-benzolsulfonyl-hydrazid

70 g Hydrazid werden in 400 ccm trockenem Pyridin unter Kühlung und Rühren langsam mit 25 g Benzolsulfochlorid versetzt. Beim Abziehen des Pyridins i. V. hinterbleibt ein sirupöser Rückstand, der mit Eis und verd.

[34]) A. Werner u. W. Seybold, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3661 (1904).

[35]) G. B. Jambuserwala, S. Holt u. F. A. Mason, J. chem. Soc. [London] **1931**, 373.

Salzsäure digeriert und abgesaugt wird. Das trockene Rohprodukt wird in wenig Pyridin gelöst und mit Methanol ausgefällt. Farblose Kristalle vom Schmp. 192°. Ausbeute 107 g = 92% d. Th.

2-Methoxy-3-naphthaldehyd

95 g des vorigen werden in 350 ccm trockenem und frisch dest. Äthylenglycol auf 150° erhitzt. Die Lösung wird auf einmal mit 140 g gepulverter, calcinierter Soda versetzt, die auf 150° vorgewärmt wurde. Die Reaktion geht unter lebhaftem Aufbrausen vonstatten. Nach 4 Min. gießt man die Reaktionslösung in heißes Wasser, zieht nach dem Erkalten mit Äther aus und engt die filtrierte und getrocknete Ätherlösung auf ein kleines Volumen ein. Beim Versetzen mit Methanol kristallisieren 25 g Aldehyd vom Schmp. 90° aus. Umlösen aus Alkohol steigert den Schmp. auf 92°. Die Ausbeute an analysenreinem Material beträgt 40% d. Th.

$C_{12}H_{10}O_2$ (186,20) Ber. C 77,40 H 5,41
Gef. » 77,55 » 5,51

2-Methoxy-3-methyl-naphthalin

Die Wolff-Kishner-Reaktion wurde nach der Arbeitsweise von Huang-Minlon[36]) durchgeführt. 18 g des Naphthaldehyds werden mit 31 ccm 85-proc. Hydrazinhydrat in 130 ccm Äthylenglycol eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 16,7 g Kaliumhydroxyd wird am absteigenden Kühler das Wasser abdestilliert, bis die Temperatur im Reaktionsgemisch 196° erreicht hat; mit dem Wasser geht schon die Hauptmenge des 3-Methyl-nerolins über, das sich im Kühler absetzt. Der Rest des Materials geht mit wenigen ccm Glycol über, die anschließend aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert werden. Das 2-Methoxy-3-methyl-naphthalin wird in Äther aufgenommen und mit 2n-Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen. Als Eindampfrückstand erhält man 15,3 g vom Schmp. 74°. Das zur Analyse aus Methanol umkristallisierte Präparat zeigt Schmp. 75—76°.

$C_{12}H_{12}O$ (172,22) Ber. C 83,68 H 7,02
Gef. » 83,48 » 7,04

2-Oxy-3-methyl-naphthalin

15 g des Äthers werden mit 30 ccm Eisessig und 30 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von etwas rotem Phosphor 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten gießt man in Wasser und äthert aus. Der filtrierten Ätherlösung wird das Naphthol mit 4n-Natronlauge entzogen und daraus mit Salzsäure freigesetzt. Nach Absaugen, Auswaschen und Trocknen erhält man 13 g Rohprodukt, das nach Sublimation i. V. Schmp. 158° zeigt. Lit. 155 bis 156°[30]), 156,5—157°[37]), 161—162°[32]).

2-Methyl-3-naphthylamin

12 g des Naphthols werden mit 12 ccm 40-proc. Ammoniumbisulfit-Lösung und 24 ccm konz. Ammoniak in 2 Bombenröhren 72 Stunden auf 175° erhitzt. Nach dem Erkalten werden die dicken Kristalle zusammen mit der kaum verfärbten überstehenden Lösung mit 2n-Natronlauge auf dem Wasserbad digeriert. Anschließend wird in der Kälte in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach einer Passage über das schwerlösliche Chlorid gewinnt man 7,8 g 2-Methyl-3-naphthylamin in farblosen Kristallen vom Schmp.

[36]) J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).
[37]) J. W. Cook u. C. A. Lawrence, J. chem. Soc. [London] **1937**, 817.

134° (65% d. Th.). Der alkalische Auszug gibt nicht umgesetztes Naphthol zurück. Ein aus Benzol-Petroläther umgelöstes Präparat des Amins schmilzt bei 135° (Lit. 135—135,5°[30]).

$C_{11}H_{11}N$ (157,21) Ber. C 84,03 H 7,05
Gef. » 84,13 » 7,04

Acetylderivat Schmp. 185°, aus Äthanol (Lit. 181°[30]). Benzoylderivat Schmp. 192°, aus Alkohol umkristallisiert.

Reaktion des 3-Nitroso-benzoylamino-2-methyl-naphthalins mit Benzol

Nitrosokörper

a) 1 g des Benzoylderivats werden in 5 ccm Eisessig und 2 ccm Acetanhydrid gelöst und bei 0° wie üblich mit nitrosen Gasen behandelt. Die Aufarbeitung der tiefgrünen Lösung mit Eis führt zu einem gelben Öl, das teilweise kristallisiert. Die wie üblich durchgeführte Gehaltsbestimmung mit β-Naphthol in Methanol weist auf nur 38% aktiven Gehalt. Der Azofarbstoff, das α-(3-Methyl-naphthalin-2-azo)-β-naphthol schmilzt nach Umkristallisieren aus Benzol-Äthanol bei 192°.

$C_{21}H_{16}N_2O$ (312,35) Ber. C 80,75 H 5,16
Gef. » 80,24 » 4,90

Aus der benzolischen Zerfallslösung des Nitrosokörpers kristallisiert eine gelbe Substanz vom Schmp. 208—211° aus, die in Salzsäure unlöslich ist, also nicht das erwartete Indazol sein kann. Nach Umlösen Schmp. 216°.

$C_{18}H_{15}N_2O_3$ (307,32) Ber. C 70,34 H 4,92 N 9,12
Gef. » 70,63 » 4,72 » 9,03

Es handelt sich um das 4-Nitro-3-benzoylamino-2-methyl-naphthalin, das als Verunreinigung im Nitrosokörper enthalten war.

b) 0,87 g des Benzoyl-amins werden in 3 ccm Eisessig und 1,5 ccm Essigsäureanhydrid mit 1,16 g trockenem Kaliumacetat aufgekocht und unter ständigem Rühren erkalten gelassen. Nach Zusatz einer Spatelspitze Phosphorpentoxyd werden innerhalb 15 Min. 1,5 ccm einer 25-proc. Lösung von Nitrosylchlorid in Essigsäureanhydrid unter Rühren eingetropft. Nach einer Stunde gießt man auf Eis, wobei das Produkt ölig anfällt. Nach Dekantieren kristallisiert der Nitrosokörper beim Digerieren mit Eiswasser durch. Beim Trocknen im Exsikkator bei 0° verfärbt sich das Produkt etwas. Ausbeute 0,838 g. Die nach 6 Stunden vorgenommene Gehaltsbestimmung zeigt 75% aktiven Nitrosokörper an.

Reaktion mit Benzol

Zum Zeitpunkt der Gehaltsbestimmung werden 688 mg Nitrosokörper in 20 ccm reinem Benzol gelöst, wobei sich innerhalb von 3 Tagen 20 ccm Stickstoff entwickeln (45% d. Th.). Aus der tiefroten Lösung hatten sich Kristalle vom Schmp. 185° ausgeschieden, die sich als 3-Benzoylamino-2-methyl-naphthalin erwiesen. Die Mutterlauge wurde zuerst alkalisch, dann sauer ausgezogen. Der alkalische Extrakt ergab beim Ansäuern 128 mg Benzoesäure. Der saure Auszug gab mit Ammoniak keine Trübung, enthielt keinen basischen Anteil.

Um das 3-Phenyl-2-methyl-naphthalin zu isolieren, wurde der Rückstand der benzolischen Mutterlauge der Mikrodestillation unterworfen. Der zwischen 130 und 200° übergehende ölige Anteil wurde in Methanol gelöst und mit methanolischer Pikrinsäure versetzt, wobei gegen 100° schmelzende, orangegelbe Kristalle anfielen. Das Pikrat wurde mit Benzol-Ammoniak zersetzt, die Benzollösung nach dem Trocknen eingedampft, der Rückstand erneut im Hochvakuum destilliert. Bei 120—130° farbloses Öl; wegen fehlender Kristallisationstendenz wurde unmittelbar analysiert.

$C_{17}H_{14}$ (218,28) Ber. C 93,53 H 6,46
Gef. » 92,74 » 6,78

Darstellung einiger 1,2-disubstituierter Diene und ihre Verwendung zu Dien-Synthesen[1])

Zur Kenntnis der Dien-Synthese mit unsymmetrischen Addenden[2])

Von *Kurt Alder, Joseph Haydn, Karl Heimbach* und *Karl Neufang*
(mitbearbeitet von *Gisela Hansen* und *Walter Gerhard*)

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Köln am Rhein)

(Eingegangen am 14. Dezember 1953)

Übersicht

I. Die Darstellung 1,2-disubstituierter Diene.
II. Dien-Synthesen mit Maleinsäure-anhydrid und Fumarsäure-chlorid.
III. Dien-Synthesen mit Acrylsäure, Propiolsäure und Propargyl-aldehyd.
IV. Zusammenfassung.
V. Stereochemische Bemerkungen.

Unter den Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden sind bei einfach in 1-Stellung[3]) und einfach in 2-Stellung[4]) substituierten Dienen bestimmte Regeln aufgefunden worden. Auch für zweifach substituierte Diene liegen in diesem Zusammenhange bereits für 1,3- (III)[5]) und für 1,4-disubstituierte Typen (V)[6]) Erfahrungen vor. Dagegen steht die Untersuchung der 1,1- (I), der 1,2- (II) und schließlich der unsymmetrisch in 2,3-Stellung (IV) substituierten Derivate des Butadiens noch aus.

I II III IV V

Um das Bild, das diese Phänomene bieten, abzurunden, teilen wir in dieser Arbeit einige Ergebnisse von Untersuchungen mit Dienen der Klasse II und in der nachfolgenden mit Dienen vom Typus IV mit. Als unsymmetrische Philodiene fungieren vorerst Acrylsäure, Propiolsäure und Propargylaldehyd.

---

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese, XLII. Mitteilung — XLI. Mitteilung, Chem. Ber. **87**, 1 7 (1953).

[2]) Letzte Mitteilung über diesen Gegenstand s. Ber. **86**, 1372 (1953).

[3]) Siehe z. B. K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, Liebigs Ann. Chem. **564**, 79 (1949); K. Alder, H. Vagt u. W. Vogt, Liebigs Ann. Chem. **565**, 135 (1949).

[4]) K. Alder, W. Vogt, Liebigs Ann. Chem. **564**, 109 (1949); K. Alder u. J. Haydn, Liebigs Ann. Chem. **570**, 201 (1950).

[5]) K. Alder, K. H. Decker u. R. Lienau, Liebigs Ann. Chem. **570**, 214 (1950).

[6]) K. Alder, M. Schumacher u. O. Wolff, Liebigs Ann. Chem. **570**, 230 (1950).

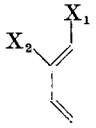
Da geeignete Dien-komponenten — mit Ausnahme des 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadiens (XVIII) — nicht bekannt waren, berichten wir zunächst über ihre Darstellung und ihre Charakterisierung und strukturelle Fixierung mit Hilfe von Maleinsäure-anhydrid, bevor wir die Frage nach dem Verlauf ihrer Dien-Synthese mit unsymmetrischen Philodienen (Abs. III) behandeln.

I. Die Darstellung 1,2-disubstituierter Diene

Zur Darstellung des 1-Phenyl-2-methyl- (XIV), 1-Phenyl-2-äthyl- (XV) und 1,2-Diphenyl-butadiens (XVI) setzt man die entsprechend α-substituierten Zimtaldehyde (VI—VIII) mit Methyl-Mgbromid um und spaltet aus den so erhaltenen Carbinolen (X-XII) Wasser ab.

$X_1CH = CX_2 \cdot CHO$ $\qquad$ $X_1CH = CX_2 \cdot CHOH \cdot CH_3$

VI	$X_1 = C_6H_5$;	$X_2 = CH_3$	X	$X_1 = C_6H_5$;	$X_2 = CH_3$
VII	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_2H_5$	XI	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_2H_5$
VIII	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_6H_5$	XII	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_6H_5$
IX	$X_1 = CH_3$;	$X_2 =$ »	XIII	$X_1 = CH_3$;	$X_2 =$ »



XIV	$X_1 = C_6H_5$;	$X_2 = CH_3$	
XV	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_2H_5$	
XVI	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_6H_5$	
XVII	$X_1 = CH_3$;	$X_2 =$ »	
XVIII	$X_1 = C_6H_5$;	$X_2 = COOCH_3$	

Das 1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII) läßt sich analog aus dem α-Phenyl-crotonaldehyd (IX) gewinnen.

Das 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien (XVIII) stellten wir durch die von R. Kuhn und S. Ishikawa[7]) beschriebene Kondensation von Crotonsäure-anhydrid und Benzaldehyd unter dem katalytischen Einfluß von Triäthylamin mit nachfolgender Veresterung der so gewonnenen Säure dar.

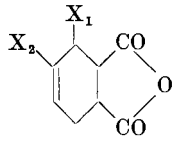
Außer dem kristallinen 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) stellen alle genannten Diene farblose, ölige i. V. destillierbare Substanzen vor.

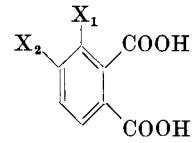
II. Dien-Synthesen mit Maleinsäure-anhydrid und Fumarsäure-chlorid

Sämtliche genannten Diene (XIV—XVIII) reagieren mit Maleinsäure-anhydrid glatt unter Bildung von Anhydriden der 3,4-disubstituierten Tetrahydro-phthalsäuren XIX—XXIII. Diese wurden mit Ausnahme des Adduktes XXIII von 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien (XVIII) an Maleinsäure-anhydrid mit Schwefel zu den entsprechenden Phthalsäuren XXIV—XXVII dehydriert.

[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2347 (1931).

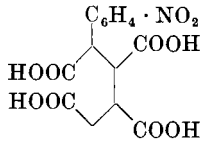
Bei den Addukten XIX und XX wurde die Lage der Doppelbindung durch Salpetersäure-oxydation geprüft. Diese Operation liefert in beiden Fällen die gleiche 1-(p-Nitrophenyl)-butan-tetracarbonsäure-(1,2,3,4) (XXVIII), ein Ergebnis, das zwanglos nur mit



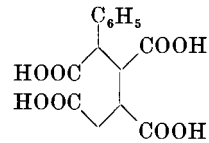


XIX	$X_1 = C_6H_5$;	$X_2 = CH_3$		XXIV	$X_1 = C_6H_5$;	$X_2 = CH_3$
XX	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_2H_5$		XXV	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_2H_5$
XXI	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_6H_5$		XXVI	$X_1 =$ » ;	$X_2 = C_6H_5$
XXII	$X_1 = CH_3$;	$X_2 =$ »		XXVII	$X_1 = CH_3$;	$X_2 =$ »
XXIII	$X_1 = C_6H_5$;	$X_2 = COOCH_3$				

der Normallage der Doppelbindung in 4-Stellung zu vereinbaren ist. Mit dem gleichen Ziel ozonisierten wir das Addukt XXIII aus 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien und Maleinsäure-anhydrid und erhielten eine 1-Phenyl-butan-tetracarbonsäure-(1,2,3,4) (XXIX).



XXVIII



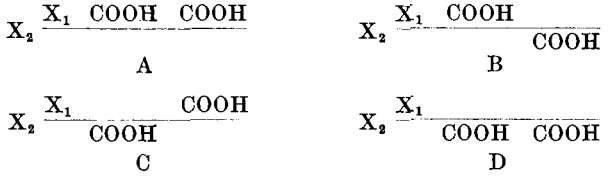
XXIX

Im experimentellen Teil sind die stereoisomeren Formen der den Addukten entsprechenden freien Säuren beschrieben, die teils durch Umlagerungsreaktionen aus diesen, teils aus der Addition der Diene an Fumarylchlorid hervorgegangen sind. Wir sehen hier von einer ins Einzelne gehenden Darstellung dieser Ergebnisse ab und begnügen uns mit der Feststellung, daß unsere Erfahrungen ganz im Sinne der schon früher gefundenen sterischen Regeln liegen.[8]) Die Anlagerungen des Maleinsäure-anhydrids verlaufen in allen Fällen einheitlich und die Addukte leiten sich sterisch von dem „*all-cis*"-Typ (A) ab. Auch bei den Additionen des Fumarsäurechlorides tritt nur die „instabile" *trans*-Form-I (B) auf. Nachträgliche Umlagerungen sowohl der „*all-cis*"- (A) als auch der *trans*-Form-I (B)

[8]) K. Alder, G. Stein, Angew. Chem. **50**, 510 (1937); K. Alder u. M. Schumacher, Liebigs Ann. Chem. **571**, 87 (1951).

Eine Ausnahme bildet lediglich die Addition von 1,2-Diphenyl-butadien an Fumarylchlorid. Das dabei erhaltene Addukt wird von den gebräuchlichen Agenzien — Na-methylat bzw. Salzsäure — nicht umgelagert. Da sich die gleiche Säure bei der Umlagerung der entsprechenden „*all-cis*"- sowie der „*neo-cis*"-Form bildet, liegt die Vermutung nahe, daß sie die „stabile" *trans*-Form (C entspr. XXI) vorstellt.

führen zu dem „*all-trans*"-Isomeren (C), dagegen sind die Endprodukte der thermischen Isomerisationen die „*neo-cis*"-Formen (D):



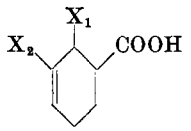
A B C D

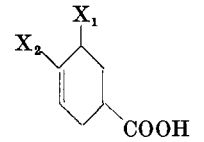
III. Dien-Synthesen mit Acrylsäure, Propiolsäure und Propargylaldehyd

a) *1-Phenyl-2-methyl-butadien*

1. 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV) und Acrylsäure

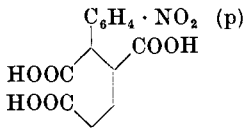
Die Reaktion der Komponenten führt unter den von uns eingehaltenen Bedingungen — Erhitzen in benzolischer Lösung — zu einem einheitlichen Addukt[9]), dem wir auf Grund der folgenden Reaktionen die Konstitution einer 2-Phenyl-3-methyl-Δ^3-tetrahydrobenzoesäure (XXX) zusprechen.



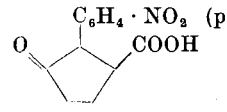


XXX	$X_1 = C_6H_5$; $X_2 = CH_3$	XXXV	$X_1 = C_6H_5$; $X_2 = CH_3$
XXXI	$X_1 =$ » ; $X_2 = C_2H_5$	XXXVI	$X_1 =$ » ; $X_2 = C_2H_5$
XXXII	$X_1 =$ » ; $X_2 = C_6H_5$	XXXVII	$X_1 =$ » ; $X_2 = C_6H_5$
XXXIII	$X_1 = CH_3$; $X_2 = C_6H_5$	XXXVIII	$X_1 = CH_3$; $X_2 =$ »
XXXIV	$X_1 = C_6H_5$; $X_2 = COOCH_3$	XXXIX	$X_1 = C_6H_5$; $X_2 = COOCH_3$

Die Lage der Doppelbindung wird auch hier durch das Ergebnis der Oxydation mit Salpetersäure festgelegt. Sie führt zu einer 1-(p-Nitrophenyl)-butan-tricarbonsäure-(1,2,4) (XL), die beim Erhitzen mit Acetanhydrid eine Cyclisierung zu einer (p-Nitrophenyl)-cyclopentanon-carbonsäure XLI erleidet.



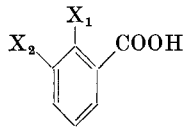
XL

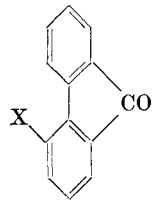


XLI

[9]) Es sind Anzeichen dafür vorhanden, daß neben dem hier beschriebenen, in geringer Menge noch ein isomeres Addukt entstanden ist, es gelang jedoch nicht, dieses in reiner Form zu isolieren.

Die Stellung der Substituenten im Addukt XXX geht aus dem Ergebnis seiner Dehydrierung mit Schwefel hervor. Dabei entsteht die noch unbekannte 2-Phenyl-3-methyl-benzoesäure (XLII), die mit K-permanganat zur bekannten[10]) 2-Phenyl-iso-phthalsäure (XLVI) oxydiert werden kann. Diese erleidet bei der Behandlung mit konz. Schwefelsäure einen Ringschluß zu der ebenfalls bekannten[10]) Fluorenon-carbonsäure-(4) (XLVIII). Die 2-Phenyl-3-methyl-benzoesäure (XLII) geht bei der analogen Reaktion in das 4-Methyl-fluorenon (XLVII) über.





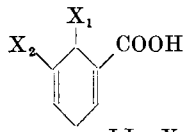
XLII $X_1 = C_6H_5$; $X_2 = CH_3$
XLIII $X_1 =$ » ; $X_2 = C_2H_5$
XLIV $X_1 =$ » ; $X_2 = C_6H_5$
XLV $X_1 = CH_3$; $X_2 =$ »
XLVI $X_1 = C_6H_5$; $X_2 = COOH$

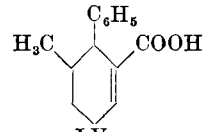
XLVII $X = CH_3$
XLVIII $X = COOH$
XLIX $X = C_2H_5$
L $X = C_6H_5$

2. 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV) und Propiolsäure

Die Addition der Komponenten führt beim Siedepunkt ihrer toluolischen Lösung zur 2-Phenyl-3-methyl-$\Delta^{3,6}$-dihydro-benzoesäure (LI).

Diese läßt sich durch partielle Hydrierung in die 2-Phenyl-3-methyl-Δ^6-tetrahydro-benzoesäure (LV) überführen und mit Schwefel zu der schon beschriebenen 2-Phenyl-3-methyl-benzoesäure (XLII) dehydrieren.





LV

LI $X_1 = C_6H_5$; $X_2 = CH_3$
LII $X_1 =$ » ; $X_2 = C_2H_5$
LIII $X_1 =$ » ; $X_2 = C_6H_5$
LIV $X_1 = CH_3$; $X_2 =$ »

b) *1-Phenyl-2-äthyl-butadien*

1. 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) und Acrylsäure

Acrylsäure reagiert auch mit 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) nur auf einem der strukturell möglichen Wege, aber sterisch entstehen unter den von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen

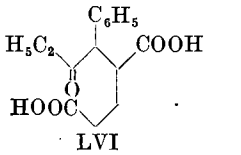
[10]) H. Huntress, M. Seikel, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1361 (1939).

beide möglichen stereoisomeren Säuren XXXIa und XXXIb[11]). Die *cis*-Säure XXXIa kann sowohl durch thermische als auch durch Na-methylat-Umlagerung in die *trans*-Säure XXXIb überführt werden. Von der vicinalen Stellung der Substituenten in den Addukten XXXIa und XXXIb haben wir uns durch ihre Dehydrierung zur 2-Phenyl-3-äthyl-benzoesäure (XLIII) und den nachfolgenden Ringschluß zum 4-Äthyl-fluorenon (XLIX) überzeugt. Beide Säuren (XXXIa und b) gehen bei ihrer Oxydation mit Salpetersäure in die schon beschriebene 1-(p-Nitrophenyl)-butan-tricarbonsäure-(1,2,4) (XL) über[12]).

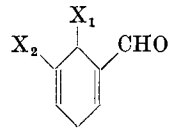
Die Ozonisation des Adduktes XXXIa führt zu einer 4-Phenyl-5-keto-heptan-dicarbonsäure-(1,3) (LVI).

2. 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) und Propiolsäure (Propargyl-aldehyd)

Das Addukt LII aus 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) und Propiolsäure geht bei der Dehydrierung in die 2-Phenyl-3-äthyl-benzoesäure (XLIII) über, gehört also in die vicinale Reihe.



LVI



LVII $X_1 = C_6H_5$; $X_2 = C_2H_5$
LVIII $X_1 =$ » ; $X_2 = C_6H_5$

Da sich das Addukt LVII aus dem Dien XV und Propargyl-aldehyd durch Oxydation mit Luftsauerstoff in das Propiolsäure-Addukt LII überführen läßt, ist der Konstitutionsbeweis für LVII auf den von LII zurückgeführt.

c) *1,2-Diphenyl-butadien*

1. 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) und Acrylsäure

Die Addition der Komponenten liefert zwei stereoisomere Addukte (XXXIIa und b), von denen XXXIIa thermisch oder mittels Na-methylat in die Säure XXXIIb überführt werden kann[11]). Beide Produkte geben bei der Dehydrierung mit Schwefel die 2,3-Diphenyl-benzoesäure (XLIV). Die Zugehörigkeit der beiden Addukte und ihres Dehydrierungsproduktes zur vicinalen Reihe wird wieder durch eine Ringschluß-reaktion bewiesen. Dabei geht die 2,3-Diphenyl-benzoesäure (XLIV) in das 4-Phenyl-fluorenon (L) über.

[11]) Siehe Abschnitt V und die Beschreibung der Versuche.

[12]) Dieses Ergebnis ist nur zu verstehen, wenn man annimmt, daß bei der Oxydation eine Umlagerung der Carboxylgruppe eines der beiden Addukte (XXXIa oder b) stattgefunden hat.

2. 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) und Propiolsäure (Propargyl-aldehyd)

Die Reaktion der Komponenten führt, wie nach unseren Erfahrungen bei der analogen Reaktion mit Acrylsäure zu erwarten war, zu einem einheitlichen Addukt, dem auf Grund seiner Dehydrierbarkeit zu der 2,3-Diphenyl-benzoesäure (XLIV) die Konstitution einer 3,4-Diphenyl- $\Delta^{3,6}$-dihydro-benzoesäure (LIII) zukommt.

Ebenso verläuft die Addition des Diens XVI an Propargylaldehyd einheitlich zum 2,3-Diphenyl-$\Delta^{3,6}$-dihydro-benzaldehyd (LVIII), der durch Luftoxydation in das entsprechende Propiolsäure-Addukt LIII überführt werden kann.

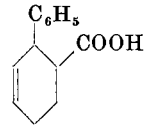
d) *1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien*

1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien (XVIII) und Acrylsäure

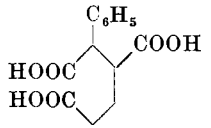
Die Reaktion der beiden Partner verläuft erst bei der Temperatur des siedenden Xylols mit ausreichender Geschwindigkeit. Es gelingt, auf mehreren Wegen das Addukt XXXIV dem vicinalen Typus zuzuordnen. Die Dehydrierung der freien Adduktsäure (entspr. XXXIV) nach der Methode von R. Willstätter und A. Einhorn[13]) führt zur bekannten[10]) 2-Phenyl-iso-phthalsäure (XLVI), die durch Überführung in die ebenfalls bekannte[10]) Fluorenon-carbonsäure-(4) (XLVIII) charakterisiert werden kann.

Einen weiteren Beweis für die Struktur des Adduktes XXXIV liefert seine partielle Decarboxylierung. Es gelingt, mit Hilfe eines Cu-chromit-katalysators[14]), die an der Doppelbindung stehende Carboxylgruppe zu eliminieren. Das Reaktionsprodukt erweist sich als identisch mit der bekannten[15]) *trans*-Form des Adduktes aus 1-Phenyl-butadien an Acrylsäure, der 2-Phenyl-Δ^3-tetrahydrobenzoesäure (LIX).

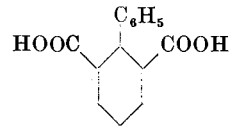
Die Ozonisation der freien Säure von XXXIV führt zu einer 1-Phenyl-butan-tricarbonsäure-(1,2,4) (LX), seine katalytische Hydrierung zur 2-Phenyl-hexahydro-isophthalsäure (LXI).



LIX



LX



LXI

[13]) Liebigs Ann. Chem. **280**, 91 (1894).
[14]) K. Alder, E. Windemuth, Liebigs Ann. Chem. **543**, 35 (1940).
[15]) K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, Liebigs Ann. Chem. **565**, 148 (1949).

Versuche, das Addukt XXXIV durch Erhitzen mit Na-methylat-Lösung umzulagern, blieben erfolglos.

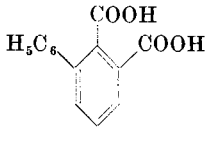
Ein der m,p-Reihe entsprechendes Addukt XXXIX war bei den von uns eingehaltenen Bedingungen unter den Reaktionsprodukten nicht aufzufinden.

e) *1-Methyl-2-phenyl-butadien*

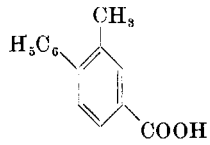
1. 1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII) und Acrylsäure

Die Addition des Diens XVII an Acrylsäure führt in guter Ausbeute zu einem nicht einheitlichen, öligen Addukt. Da eine Trennung der verschiedenen Isomeren aus diesem Produkt wenig erfolgversprechend schien, wurde es zunächst verestert und anschließend einer Dehydrierung mit Schwefel unterworfen. Aus diesem Dehydrierungsprodukt lassen sich zwei Stoffe isolieren, deren eindeutige Zuordnung zur o,m- bzw. m,p-Reihe auf folgende Weise gelingt:

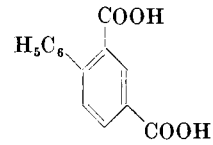
Das in größerer Menge auftretende Produkt ist identisch mit der schon beschriebenen[16]) 2-Methyl-3-phenyl-benzoesäure (XLV), die durch alkalische K-permanganat-Lösung zur ebenfalls bekannten[17]) 3-Phenyl-o-phthalsäure (LXIII) oxydiert und in Form ihres Anhydrides charakterisiert werden kann.



LXIII

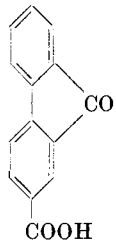


LXII

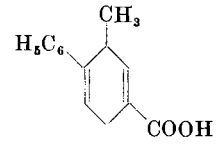


LXIV

Das in geringerer Menge anfallende Dehydrierungsprodukt hat ebenfalls die Zusammensetzung einer Methyl-phenyl-benzoesäure und läßt sich mittels alkalischer K-permanganat-Lösung zur



LXV



LXVI

[16]) K. Alder, J. Haydn, B. Krüger, Chem. Ber. **86**, 1372 (1953).
[17]) K. Alder, M. Schumacher, Liebigs Ann. Chem. **571**, 108 (1951).

bekannten[18]) 4-Phenyl-iso-phthalsäure (LXIV) oxydieren. Beim Behandeln mit konz. Schwefelsäure geht diese in die Fluorenoncarbonsäure-(2) (LXV) über.[18])

Dem in geringerer Menge anfallenden Dehydrierungsprodukt ist also auf Grund dieser Umsetzungen die Konstitution einer 3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure (LXII) zuzuschreiben. Das Mengenverhältnis, in dem die beiden strukturisomeren dehydrierten Addukte XLV und LXII vorliegen, beträgt 4:1 (o,m:m,p).

2. 1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII) und Propiolsäure

Die Addition des 1-Methyl-2-phenyl-butadiens (XVII) an Propiolsäure verläuft glatt unter Bildung eines Gemisches von 2-Methyl-3-phenyl-$\Delta^{3,6}$-dihydro-benzoesäure (LIV) und 3-Methyl-4-phenyl-$\Delta^{1,4}$-dihydro-benzoesäure (LXVI), aus dem sich nach der Dehydrierung mit Schwefel die 2-Methyl-3-phenyl-benzoesäure (XLV) und die 3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure (LXII) isolieren lassen. Die beiden Isomeren XLV und LXII liegen auch hier in einem Mengenverhältnis von 4:1 (o,m:m,p) vor.

3. 1-Methyl-2-phenyl-butadien-sulfon (entspr. XVII) und Acrylsäure (Propiolsäure)

Bei seiner Zersetzungstemperatur reagiert das XVII entsprechende Sulfon, das leicht durch Anwendung des Verfahrens von J. Strating[19]) auf das Dien XVII zu erhalten ist, glatt mit Acrylsäure bzw. Propiolsäure. Das Ergebnis dieser Addition zeigt, daß sich das 1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII) sowohl in freier Form als auch in statu nascendi bei der Zersetzung seines Sulfons, angewandt bei der Dien-Synthese mit unsymmetrischen Addenden, völlig gleich verhält. Eine Änderung des Mengenverhältnisses, in dem die entstehenden strukturisomeren Addukte vorliegen, tritt nicht ein.

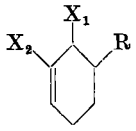
IV. Zusammenfassung

Bei 1,2-disubstituierten Dienen nehmen die beiden Substituenten X_1 und X_2 ($X_1 = X_2$ und $X_1 + X_2$) verschiedenartige Lage zu den Doppelbindungen des konjugierten Systems ein, und nach den Erfahrungen bei einfach in 1- und 2-Stellung substituierten Dienen werden die von X_1 und X_2 ausgehenden Einflüsse miteinander in Konkurrenz treten, derart, daß X_1 den vicinalen LXVII, X_2 den

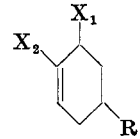
[18]) E. Bamberger, S. C. Hooker, Liebigs Ann. Chem. **229**, 158 (1885); M. Fortner, M. **25**, 451 (1904); M. Gombert, J. C. Pernert, J. Amer. chem. Soc. **48**, 1380 (1926).

[19]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **53**, 582 (1934).

Typus LXVIII mit größerer Verteilung der Substituenten begünstigt:



LXVII



LXVIII

Selbst, wenn wir die relative Stärke der Substituenten-Wirkungen als gegeben ansehen, scheitert eine Prognose über den Additionsverlauf an der mangelnden Kenntnis ihrer Natur, insbesondere an der Frage, ob sie als annähernd additiv angesehen werden dürfen.

Aus dem Studium von 1,4-disubstituierten Dienen (V; $X_1 + X_2$), wo die Substituenten am konjugierten System eine gleichwertige Stellung einnehmen, ist bekannt[6]), daß der Einfluß einer Phenyl- über denjenigen einer Methyl- oder einer Carboxyl-gruppe dominiert. Die in der vorliegenden Untersuchung mitgeteilten Ergebnisse zeigen, daß bei 1,2-disubstituierten Dienen in allen Fällen mit $X_1 = C_6H_5$ der vicinale Typus LXVII gebildet wird, daß also hier das 1-ständige Phenyl den Verlauf des Spieles bestimmt, und zwar gleichgültig, ob X_2 eine $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-COOCH_3$ oder $-C_6H_5$-Gruppe vorstellt. Daß sich selbst eine Phenyl-gruppe in 2-Stellung gegen den reaktionsbestimmenden Einfluß des 1-ständigen Phenyls nicht durchzusetzen vermag, gibt einen ersten Hinweis darauf, daß die „zentrale" Substitution in 2-Stellung des konjugierten Systems in ihrer Wirkung schwächer ist als die gleiche „seitliche" 1-Stellung. Darauf deutet auch die Erfahrung hin, daß bei einfach in 1-Stellung substituierten Dienen bei Additionen unsymmetrischer Philodiene[3]) — von zwei Ausnahmen besonderer Art abgesehen[20]) — nur die „ortho"-Addukte gefunden wurden, während bei Dienen, die einfach in 2-Stellung besetzt sind, neben der dominierenden „Normalform" der para-Addukte häufig auch die analogen meta-Isomeren isoliert wurden.[21])

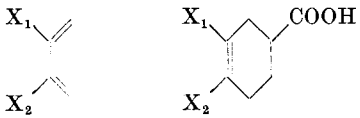
---

[20]) K. Alder, K. Heimbach, E. Kühle, Chem. Ber. **86**, 1364 (1953); K. Alder, K. Heimbach, Chem. Ber. **86**, 1312 (1953).

[21]) Schon in der ersten Mitteilung von K. Alder u. W. Vogt (Liebigs Ann. Chem. **564**, 120 [1949] wurde dieser Sachverhalt dargelegt. In einer späteren Untersuchung haben K. Alder u. J. Haydn[4]) bei der Addition von 2-Phenyl-butadien an Acrylsäure nur das dominierende Addukt mit para-ständigen Substituenten beschrieben und das analoge meta-Isomere in öligen Nebenprodukten vermutet. Später konnten J. S. Meek, R. T. Merrow, D. E. Ramey, S. J. Christol, J. Amer. chem. Soc. **73** 5563 (1951) als Nebenprodukt bei der gleichen Addition einen Stoff vom Schmp. 87—88° isolieren, den sie als die meta-Form ansprachen. Wir haben schon vor einiger Zeit (K. Heimbach, Dipl.-Arbeit, Köln 1951) das Addukt der meta-Reihe gefunden und rein dargestellt. Es schmilzt bei 112,5°.

Der dirigierende Effekt von X_2 kommt erst dann zur Auswirkung, wenn als X_1 ein schwächer wirksames Alkyl (wie z. B. Methyl) mit dem stärkeren Phenyl in β-Stellung als X_2 konkurriert. Dann entstehen beide strukturell möglichen Addukte nebeneinander, wobei jedoch der vicinale Typus auch hier überwiegt. Von den beiden Klassen, den in 1,4- und den in 2,3-Stellung substituierten Dienen mit verschiedenen, aber gleichartig am Butadien-System gelagerten Substituenten, wird die zweite in der folgenden Untersuchung behandelt.

Das hierüber vorliegende Material beschränkt sich auf die beiden Beispiele LXIX und LXX.



LXIX $X_1 = CH_3$; $X_2 = C_6H_5$ LXXIII $X_1 = CH_3$; $X_2 = C_6H_5$
LXX $X_1 = CH_3$; $X_2 = Cl$ LXXIV $X_1 = CH_3$; $X_2 = Cl$

LXXI $X_1 = CH_3$; $X_2 = C_6H_5$
LXXII $X_1 = CH_3$; $X_2 = Cl$

Dabei zeigt sich im ersten, daß X_1 und X_2 einen annähernd gleich starken Einfluß ausüben, d. h. bei der Addition von Acrylsäure an das Dien LXIX entstehen die beiden Addukte LXXI und LXXIII in fast gleicher Menge, während bei LXX die Methylgruppe gegen die dirigierende Wirkung des Chlors kaum aufkommt. Die Carboxylgruppe tritt in p-Stellung zum Halogen. Wir fanden hier LXXII praktisch als alleiniges Additionsprodukt.

Diese ersten Beobachtungen bedürfen des Ausbaues durch planmäßiges Studium von anderen Substituenten und ihrer dirigierenden Wirkung, bevor der Versuch unternommen werden kann, alle Phänomene des Additionsverlaufes mit unsymmetrischen Addenden unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zusammenzufassen.

V. Stereochemische Bemerkungen

Bei den Additionen von Maleinsäure-anhydrid und von Fumarsäure-chlorid an die 1,2-disubstituierten Diene haben wir am Schluß von Abs. II auch den sterischen Verlauf in die Diskussion mit einbezogen, während wir uns bei den in Abs. III beschriebenen Dien-Synthesen bewußt auf die Untersuchung der strukturellen Verhältnisse beschränkt haben. Für die Butadien-kohlenwasserstoffe mit dem Phenyl-kern in 1-Stellung wird man mit der strukturellen auch eine sterische Analogie[3]) zum Verhalten des *trans*-1-Phenylbutadiens gegenüber Acrylsäure erwarten dürfen, d. h. die bevor-

zugte Entstehung der Formen, bei denen die C_6H_5-Gruppe und die Carboxylgruppe des Philodiens *cis*-Stellung im Addukt zueinander einnehmen, und zwar um so ausschließlicher, bei je niedrigerer Temperatur man die Anlagerungen ausführt.

Beim 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV) und 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) haben wir jene Erfahrungen bestätigt gefunden. Die Additionen von Acrylsäure in siedendem Benzol führen hier überwiegend zu Addukten, die sich nachträglich sterisch umlagern lassen, die wir daher als die zu erwartenden *cis*-Formen ansprechen. Ihre durch Umlagerungen gebildeten Formen treten unter den Addukten als Nebenprodukte auf. Es mag vorerst dahingestellt bleiben, ob sie hier direkt bei der Addition gebildet werden oder ob sie einer Umlagerung der primär entstehenden *cis*-Form ihre Entstehung verdanken.

Für die Dien-Synthese des 1-Methyl-2-phenyl-butadiens mit Acrylsäure sehen wir von einer Aussage über den sterischen Verlauf der Addition ab, da die Eigenschaften der zweifellos nebeneinander gebildeten *cis-trans*-isomeren Addukte ihre exakte Trennung noch nicht ermöglicht haben.

Dagegen liegt der Verlauf der Addition von Acrylsäure bei 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien auch sterisch eindeutig fest. Das in einer Ausbeute von insgesamt über 60% isolierte Addukt hat sicher nicht die normale *cis*-Konfiguration von $-C_6H_5$ und $-COOH$, da es in sterisch eindeutiger Weise durch Ozonisation zu der gleichen 1-Phenyl-butan-1,2,4-tricarbonsäure abgebaut wird wie die *trans*-Form des Adduktes von *trans*-1-Phenylbutadien an Acrylsäure.[22])

Diese Anomalie ist nicht überraschend, da die Addition hier Temperaturen erfordert (Kochen der Komponenten in Xylollösung), die einen Vergleich mit den Normalfällen nicht mehr zulassen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung dieser und der nachfolgenden Untersuchungen sehr zu Dank verpflichtet. Desgleichen dankt J. Haydn dem Fond der Chemie für die Gewährung eines Stipendiums.

[Beschreibung der Versuche

1. 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV)

α-Methyl-zimtaldehyd (VI)[23]). Man mischt 250 Teile Benzaldehyd mit einer Lösung von 15 Teilen KOH in 380 Teilen trockenem Äthanol und tropft innerhalb 5 Stunden bei 10° 100 Teile Propionaldehyd zu. Aus der homogenen Reaktionsmasse erhält man nach Entfernen des Kondensationsmittels und des Alkohols

[22]) K. Alder, J. Haydn, W. Vogt, Chem. Ber. **86**, 1307 (1953).
[23]) D.R.P. 555 490, Friedländer XVIII, 564 (1932).

bei der Destillation i. V. 216 Teile α-Methyl-zimtaldehyd. 86% d. Th. bezogen auf Propionaldehyd; 81% d. Th. bezogen auf Benzaldehyd.

Methyl-(β-methyl-styryl)-carbinol (X). Zu einer Grignardlösung aus 100 g Methylbromid, 26 g Mg-spänen und 300 ccm abs. Äther tropft man unter guter Rührung und Eiskühlung 120 g α-Methyl-zimtaldehyd (VI), und verdünnt mit dem gleichen Vol. Äther. Die Zersetzung erfolgt durch Ausgießen auf eine Mischung von 200 g Ammoniumchlorid in 500 g Eis. Man läßt über Nacht stehen, äthert aus, wäscht und fraktioniert nach gutem Trocknen über Na-sulfat. Sdp. 135°/12.

1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV). Zu dem Carbinol (X) gibt man eine Spatelspitze Kaliumbisulfat sowie etwas Hydrochinon und destilliert i. V. mit fächelnder Flamme bis zu einer Temperatur von 80° alles ab. Das aus Wasser, Carbinol und Kohlenwasserstoff bestehende Destillat nimmt man in Äther auf, entsäuert und trocknet die Lösung und fraktioniert den Rückstand. Sdp. des Kohlenwasserstoffs 105°/15.

A) 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV) und Maleinsäure-anhydrid (Fumaryl-chlorid)

3-Phenyl-4-methyl-Δ⁴-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (XIX). Man versetzt 12 g 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV) mit einer Lösung von 8,4 g Maleinsäureanhydrid in 30 ccm Benzol, fügt etwa 0,13 g Hydrochinon zu und überläßt den Ansatz sich selbst. Die Addition setzt in Kürze ein und verläuft unter lebhafter Wärmeentwicklung. Nach 24 Stunden destilliert man das Lösungsmittel i. V. ab und befreit das zurückbleibende kristalline Addukt durch Abpressen auf Ton von den öligen Anteilen. Ausbeute 12,4 g (61,4% d. Th.). Schmp. 98° (aus Ligroin).

$C_{15}H_{14}O_3$ (242)	Ber.	C 74,4	H 5,8
	Gef.	» 74,3; 74,5	» 5,8; 5,9

Aus den öligen Anteilen kristallisiert nach längerem Stehen noch etwa 1 g des gleichen Adduktes aus.

Durch kurzes Kochen mit Wasser wird das Anhydrid in die freie „*all-cis*"-Dicarbonsäure (A entspr. XIX) überführt. Schmp. 219° (aus Essigester-Ligroin).

$C_{15}H_{16}O_4$ (260)	Ber.	C 69,2	H 6,1
	Gef.	» 69,2; 69,4	» 6,2; 6,2

„*all-trans*"-(C entspr. XIX). Der Dimethylester der „*all-cis*"-Säure, dargestellt durch Einwirkung von Diazomethan auf die Säure wird 5 Stunden lang auf dem Wasserbad mit einem Überschuß einer 10-proc. Na-methylat-lösung unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man die „*all-trans*"-Säure vom Schmp. 203° (aus Essigester).

$C_{15}H_{16}O_4$ (260)	Ber.	C 69,2	H 6,1
	Gef.	» 68,9; 69,0	» 6,1; 6,1

Die Säure C ergibt mit der Ausgangssäure A gemischt, eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes.

„*instabile-trans*"-*Säure* (B entspr. XIX). Zu 12 g 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV) in 30 ccm Äther gibt man 12 g Fumarylchlorid[24]). Die Reaktion setzt unter heftigem Aufschäumen und Rotfärbung der Lösung ein. Nach 12 Stunden dampft

[24]) L. P. Kyrides, J. Amer. chem. Soc. **59**, I, 206 (1937).

man das überschüssige Fumarylchlorid i. V. ab, nimmt das Reaktionsprodukt in wenig Aceton auf und trägt es unter Turbinieren in eine Sodalösung ein. Die Hydrolyse ist nach wenigen Stunden beendet. Zur Entfernung des überschüssigen polymeren Kohlenwasserstoffes wird die Lösung unter Zusatz von Tierkohle aufgekocht und filtriert. Nach dem Erkalten säuert man das Filtrat an und äthert es erschöpfend aus. Der Schmp. der *trans*-Säure-I (B entspr. XIX) liegt bei 212° (Essigester-Ligroin). Ausbeute 60% d. Th.

$C_{15}H_{16}O_4$ (260)	Ber.	C 69,2	H 6,1
	Gef.	» 68,9	» 6,1

Sie zeigt im Gemisch mit den isomeren Säuren (A) und (C) eine starke Schmelzpunkts-erniedrigung.

Oxydation der „*all-cis*"-Säure (A). 4 g Säure (entspr. XIX) werden der Einwirkung von 48 ccm Salpetersäure (d 1,44) unterworfen. Die unter Selbsterwärmung verlaufende Reaktion soll bei höchstens 50° vor sich gehen. Nach einigen Tagen scheidet sich aus der Oxydationsflüssigkeit die 1-(p-Nitrophenyl)-butan-tetracarbonsäure-(1,2,3,4) (XXVIII) ab. Schmp. 210° (u. Zers.) (aus Essigester-Ligroin).

$C_{14}H_{13}O_{10}N$ (355)	Ber.	C 47,3	H 3,7	N 3,9
	Gef.	» 47,4; 47,5	» 3,8; 3,7	» 4,0

3-Phenyl-4-methyl-phthalsäure-anhydrid (entspr. XXIV). 1 g Anhydrid (XIX) wird in 20 ccm Essigsäure-anhydrid gelöst und unter Zusatz von 0,6 g Selendioxyd 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man filtriert von dem abgeschiedenen Selen ab und entfernt das Lösungsmittel i. V. bis zur beginnenden Kristallisation des Rückstandes. Schmp. 163° (aus Ligroin). Ausbeute 85% d. Th.

$C_{15}H_{10}O_3$ (238)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,5; 75,6	» 4,2; 4,2

B) 1-Phenyl-2-methyl-butadien und Acrylsäure

2-Phenyl-3-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XXX). 10 g 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIII), 5 g Acrylsäure und 0,1 g Hydrochinon werden in 50 ccm Benzol 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man destilliert das Lösungsmittel und die nicht umgesetzte Acrylsäure i. V. ab und stellt das Reaktionsprodukt einige Stunden zur Kristallisation in Eis. Einmal aus Ligroin umkristallisiert, schmilzt es zwischen 110 und 130°. Der unscharfe Schmp. des Rohproduktes weist auf das Vorliegen eines Gemisches hin. Durch sorgfältige Kristallisation aus Essigester-Ligroin gelingt es, den schwerer löslichen Hauptanteil zu isolieren; er schmilzt bei 133°.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,5
	Gef.	» 77,8	» 7,2

Nach mehrwöchigem Stehen kristallisieren aus den öligen Anteilen weitere 2 g Addukt aus. Die Gesamtausbeute beläuft sich damit auf etwa 75% d. Th. Es gelang bisher nicht, eine fraglos zugleich entstandene isomere Säure in reiner Form zu isolieren.

Oxydation. 2 g Addukt XXX werden mit 24 ccm HNO_3 (d 1,44) versetzt. Die Oxydation macht sich durch Selbsterwärmung bemerkbar und wird bei zu stürmischem Verlauf durch Kühlung gemäßigt. Die Temperatur soll 50° nicht übersteigen. Im Verlauf von einigen Tagen scheiden sich Kristalle ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin bei 216° (u. Zers.)

schmelzen. Der Analyse zufolge handelt es sich um die 1-(p-Nitro-phenyl)-butan-tricarbonsäure-(1,2,4) (XL).

$C_{13}H_{13}O_8N$ (311)	Ber.	C 50,2	H 4,2	N 4,5
	Gef.	» 50,2; 50,2	» 4,2; 4,2	» 4,4

2-(p-Nitro-phenyl)-cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(3) (XLI). Beim Kochen von XL in Essigsäure-anhydrid geht dieses unter Wasser- und CO_2-Abspaltung in das cyclische Keton XLI über. Schmp. 177° (aus Essigester).

$C_{12}H_{11}O_5N$ (249)	Ber.	C 57,8	H 4,4
	Gef.	» 57,8	» 4,6

Dehydrierung des Adduktes XXX. 3,2 g von XXX werden mit 0,8 g Schwefel bis zur Beendigung der H_2S-Entwicklung auf 230° und anschließend noch kurz auf 260° erhitzt. Nach dem Abkühlen kocht man das Rohprodukt mit Sodalösung aus, oxydiert den Schwefel mit Perhydrol, entfernt unverändertes Ausgangsmaterial durch Oxydation mit K-permanganat bei 0° und fällt die 2-Phenyl-3-methyl-benzoesäure (XLII) mit verd. Salzsäure aus. Schmp. 154° (aus Wasser).

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,2	H 5,7
	Gef.	» 79,3; 79,1	» 5,7; 5,7

4-Methyl-fluorenon (XLVII). 0,7 g der Säure XLII werden mit 10 ccm Thionylchlorid bei Raumtemperatur in das Chlorid überführt. Nach 3 Stunden destilliert man das überschüssige Thionylchlorid i. V. ab, wobei das Säurechlorid auskristallisiert. Man nimmt es in 25 ccm CS_2 auf und läßt diese Lösung langsam zu 0,5 g feingepulvertem Aluminiumchlorid, das in 25 ccm CS_2 suspendiert ist, eintropfen. Nach einstündigem Stehen wird der Ansatz noch eine weitere Stunde lang unter Rückfluß gekocht, der Schwefelkohlenstoff i. V. abdestilliert, der Rückstand mit Eis und Salzsäure zersetzt und das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Der beim Abdestillieren des Äthers hinterbleibende gelbe Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert; lange gelbe Nadeln vom Schmp. 78°.

$C_{14}H_{10}O$ (194)	Ber.	C 86,6	H 5,2
	Gef.	» 86,8	» 5,1

2-Phenyl-iso-phthalsäure (XLVI). 1 g 2-Phenyl-3-methyl-benzoesäure (XLII) wird mit einer verd. Sodalösung auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Zu dieser Lösung gibt man unter stehtem Umrühren portionsweise so viel einer heißen konz. K-permanganat-lösung hinzu, bis die Farbe 20 Min. erhalten bleibt. Nach beendeter Reaktion wird mit Schwefeldioxyd reduziert und die Säure mit verd. Salzsäure in Freiheit gesetzt. Schmp. 282° (aus Wasser)[10]).

$C_{14}H_{10}O_4$ (242)	Ber.	C 69,4	H 4,2
	Gef.	» 69,2; 69,2	» 4,3; 4,3

Fluorenon-carbonsäure-(4) (XLVIII). 1 g 2-Phenyl-iso-phthalsäure (XLVI) wird in 5 ccm konz. Schwefelsäure durch schwaches Erwärmen gelöst, wobei sich die Lösung nach kurzer Zeit intensiv rot färbt. Nach Zugabe von 15 ccm Wasser scheidet sich die Säure XLVIII ab. Schmp. 222° [10]).

$C_{14}H_8O_3$ (224)	Ber.	C 75,0	H 3,6
	Gef.	» 75,0; 74,8	» 3,6; 3,7

Der Methylester wird mit Diazomethan dargestellt. Schmp. 128° (aus Methanol).

$C_{15}H_{10}O_3$ (288)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,2; 75,2	» 4,3; 4,4

C) 1-Phenyl-2-methyl-butadien und Propiolsäure

2-Phenyl-3-methyl-$\Delta^{3,6}$-dihydro-benzoesäure (LI). 9 g 1-Phenyl-2-methyl-butadien (XIV) werden mit 4 g Propiolsäure in 20 ccm Toluol unter Zusatz von einer Spatelspitze Hydrochinon 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Addukt LI fällt nach dem Erkalten der Lösung aus und wird aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 170°.

$C_{14}H_{14}O_2$ (214)	Ber.	C 78,5	H 6,6
	Gef.	» 78,5	» 6,7

2-Phenyl-3-methyl-Δ^6-tetrahydro-benzoesäure (LV). Bei der katalytischen Hydrierung von LI in Eisessig mit Pt-dioxyd wird die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge glatt aufgenommen. Die Verbindung LV schmilzt, aus Ligroin-Petroläther umkristallisiert, bei 166° und zeigt im Gemisch mit LI eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,5
	Gef.	» 77,7	» 7,5

Die Dehydrierung von LI mit Schwefel führt in glatter Reaktion und guter Ausbeute zur 2-Phenyl-3-methyl-benzoesäure (XLII), Schmp. 154° (aus Wasser).

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,2	H 5,7
	Gef.	» 79,2	» 5,8

II. 1-Phenyl-2-äthyl-butadien

Methyl-(β-äthyl-styryl)-carbinol (XI). Man bereitet aus 100 g Methylbromid, 26 g Mg-spänen und 300 ccm abs. Äther eine Grignard-lösung und tropft unter guter Rührung und Eiskühlung 135 g α-Äthyl-zimtaldehyd[23]), verdünnt mit dem gleichen Volumen Äther, ein. Die Zersetzung erfolgt, wie oben beschrieben, mit einer Ammoniumchlorid-Eismischung. Sdp. 140—141°/13. Ausbeute 117 g, 78,8% d. Th.

Die Wasserabspaltung wird wie üblich durch Erhitzen des Carbinols XI mit K-bisulfat durchgeführt. Sdp. des 1-Phenyl-2-äthyl-butadiens (XV) 104°/13. Ausbeute 70% d. Th.

A) 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) und Maleinsäure-anhydrid (Fumaryl-chlorid)

3-Phenyl-4-äthyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (XX). Die Addition der Komponenten wird analog der bei XIX angegebenen Vorschrift (S. 122) durchgeführt. Schmp. 82° (aus Essigester-Ligroin). Ausbeute 75% d. Th.

$C_{16}H_{16}O_3$ (256)	Ber.	C 75,0	H 6,3
	Gef.	» 74,8; 74,9	» 6,2; 6,3

Die „*all-cis*"-Säure (A entspr. XX) wird durch Behandeln des Anhydrids XX mit Sodalösung und Fällen mit Salzsäure dargestellt. Schmp. 206° (u. Zers.) (aus Wasser).

$C_{16}H_{18}O_4$ (274)	Ber.	C 70,1	H 6,6
	Gef.	» 70,2	» 6,6

„*neo-cis*"-Säure (D). Man erhitzt 1 g der „*all-cis*"-Säure im Ölbad 20 Min. auf 280°. Nach dem Erkalten nimmt man das harzige Produkt in verd. Sodalösung auf, filtriert nach kurzem Aufkochen mit Tierkohle, säuert das Filtrat an und äthert es erschöpfend aus. Die Säure wird aus Essigester-Ligroin umkristallisiert. Schmp. 158°, Ausbeute 20% d. Th.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274)	Ber.	C 70,1	H 6,6
	Gef.	» 69,6	» 6,8

Mit der „*all-cis*"-Säure (A) gemischt, zeigt sie eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes.

„*all-trans*"-Säure (C). Der Dimethylester der „*all-cis*"-Säure wird 5 Stunden lang auf dem Wasserbad mit einer 10-proc. Na-methylat-lösung unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 184° (aus Essigester).

$C_{16}H_{18}O_4$ (274)	Ber.	C 70,1	H 6,6
	Gef.	» 70,2; 70,3	» 6,6; 6,6

„*instabile*"-*trans*-Säure (B). Zu einer Lösung von 12 g 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) in 30 ccm Äther fügt man 11 g Fumarylchlorid und überläßt den Ansatz längere Zeit sich selbst. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Fumarylchlorides i. V. trägt man das Reaktionsprodukt unter mechanischem Rühren in eine Sodalösung ein. Das beim Ansäuern ölig ausfallende Addukt wird ausgeäthert, die Ätherlösung mit Tierkohle kurz aufgekocht, filtriert und anschließend i. V. eingeengt. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin zeigt die anfallende Säure (B) einen Schmp. von 203°.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274)	Ber.	C 70,1	H 6,6
	Gef.	» 69,8; 69,8	» 6,5; 6,6

Bei der Umlagerung dieser Säure mit Na-methylat erhält man eine Säure vom Schmp. 184°, die sich als identisch mit der „*all-trans*"-Säure (C) erweist.

Oxydation der Addukt-säure (A). Die unter den gleichen Bedingungen wie bei der 3-Phenyl-4-methyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure (entspr. XIX) durchgeführte Oxydation liefert ebenfalls die 1-(p-Nitro-phenyl)-butan-tetracarbonsäure-(1,2,3,4) (XXVIII). Schmp. 210° (u. Zers.).

3-Phenyl-4-äthyl-phthalsäure (XXV). 2 g des Adduktes (XX) werden mit 0,5 g Schwefel gut vermischt und im Ölbad so lange auf 220° erhitzt, bis die H_2S-Entwicklung aufhört. Schmp. 183° (u. Zers.) (aus Wasser).

$C_{16}H_{14}O_4$ (270)	Ber.	C 71,1	H 5,2
	Gef.	» 71,4; 71,0	» 5,2; 5,2

Anhydrid (entspr. XXV). Die Säure XXV wird durch 5-stündiges Kochen mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid in ihr Anhydrid überführt. Schmp. 81° (aus Ligroin).

$C_{16}H_{12}O_3$ (252)	Ber.	C 76,2	H 4,8
	Gef.	» 76,5	» 4,7

B) 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) und Acrylsäure

cis- und trans-2-Phenyl-3-äthyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XXXIa u. b). 15 g 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) werden mit 7,5 g Acrylsäure und 0,2 g Hydrochinon in 25 ccm Toluol 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten

destilliert man das Lösungsmittel und die überschüssige Acrylsäure i. V. und saugt den festen Anteil nach mehrstündigem Stehen ab. Der Schmp. liegt zwischen 115—130°. Durch fraktionierte Kristallisation aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin lassen sich die beiden Isomeren trennen. Die schwerer lösliche *cis*-Säure XXXIa kristallisiert in Blöcken, die bei 144° schmelzen.

$C_{15}H_{18}O_2$ (230) Ber. C 78,2 H 7,9
Gef. » 78,3; 78,5 » 7,8; 7,8

Die leichter lösliche *trans*-Säure XXXIb bildet aus Essigester Nadeln vom Schmp. 99°.

$C_{15}H_{18}O_2$ (230) Ber. C 78,2 H 7,9
Gef. » 78,4; 78,5 » 8,1; 7,9

Durch Aufarbeitung der anfallenden Öle kann noch eine geringe Menge der Säure XXXIb gewonnen werden. Das Verhältnis, in dem die beiden Säuren vorliegen, beträgt 6:1. Gesamtausbeute 50,4% d. Th.

Thermische Umlagerung: 2 g der Säure XXXIa werden in einem Ölbad 20 Min. auf 280° erhitzt. Nach dem Erkalten kocht man das braune Öl mit Essigester-Ligroin unter Zusatz von Tierkohle auf und filtriert ab. Nach einiger Zeit scheidet sich die *trans*-Säure XXXIb vom Schmp. 99° ab. Sie erweist sich als identisch mit der durch Addition gewonnenen Verbindung vom gleichen Schmelzpunkt.

Umlagerung mit Na-methylat-lösung. Der Methylester der *cis*-Säure (XXXIa) liefert nach der üblichen Behandlung mit einer Na-methylat-lösung die Säure XXXIb vom Schmp. 99°.

Oxydation der 2-Phenyl-3-äthyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XXXIa). Zu 2 g des gut verriebenen Adduktes gibt man 15 ccm konz. Salpetersäure (d 1,45). Die Reaktion setzt unter starker Selbsterwärmung ein und wird durch Kühlung gemäßigt. Im Verlaufe einiger Tage scheidet sich aus der Lösung die schon beschriebene 1-(p-Nitrophenyl)-butan-tricarbonsäure-(1,2,4) (XL) aus. Schmp. 216° (u. Zers.) (aus Essigester-Ligroin).

4-Phenyl-5-keto-heptan dicarbonsäure-(1,3) (LVI). 2 g der Adduktsäure XXXIa werden in Essigester ozonisiert. Das nach dem Verdunsten des Lösungsmittels bei Zimmertemperatur zurückbleibende Öl versetzt man mit 5—10 ccm Wasser, einigen Tropfen Eisessig sowie einigen Tropfen Perhydrol und kristallisiert die nach längerem Stehen sich abscheidende Keto-dicarbonsäure LVI aus Essigester-Ligroin um. Schmp. 151°.

$C_{15}H_{18}O_5$ (278) Ber. C 64,8 H 6,5
Gef. » 64,5 » 6,3

2-Phenyl-3-äthyl-benzoesäure (XLIII). Die Dehydrierung von XXXIa wie auch XXXIb mit Schwefel oder Selen-dioxyd führt zur Säure XLIII vom Schmp. 159° (aus Wasser).

$C_{15}H_{14}O_2$ (226) Ber. C 79,6 H 6,2
Gef. » 79,8 » 6,2

4-Äthyl-fluorenon (XLIX). Die schon beschriebene Ringschlußreaktion, Erwärmen der o-Phenyl-benzoesäure mit konz. Schwefelsäure, führt hier zum Fluorenon XLIX. Schmp. 57° (aus Ligroin).

$C_{15}H_{12}O$ (208) Ber. C 86,5 H 5,8
Gef. » 86,5; 86,4 » 5,8; 5,8

C) 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) und Propiolsäure

3 g Propiolsäure, 7 g 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) und 5 ccm Toluol werden nach Zusatz einer Spatelspitze Hydrochinon 20 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Bereits während des Kochens beginnt die Abscheidung des Adduktes. Die Ausbeute an reiner 2-Phenyl-3-äthyl-$\Delta^{3\,6}$-dihydrobenzoesäure (LII) beträgt 3,2 g. Schmp. 132° (aus verd. Methanol).

$C_{15}H_{16}O_2$ (228)	Ber.	C 78,9	H 7,1
	Gef.	» 79,2	» 7,0

Die Dehydrierung mit Schwefel wird in der üblichen Weise durchgeführt und ergibt die schon beschriebene 2-Phenyl-3-äthyl-benzoesäure (XLIII) vom Schmp. 159° (aus Wasser).

D) 1-Phenyl-2-äthyl-butadien (XV) und Propargyl-aldehyd

2-Phenyl-3-äthyl-$\Delta^{3,6}$-dihydro-benzaldehyd (LVII). 9 g von XV werden mit 4 g Propargyl-aldehyd und 0,2 g Hydrochinon in 10 ccm Benzol 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Destillation ergibt 9,5 g eines Adduktes vom Sdp. 183 bis 184°/22. Das Semicarbazon schmilzt aus Methanol umkristallisiert, bei 228°.

$C_{16}H_{19}ON_3$ (269)	Ber.	C 71,3	H 7,1
	Gef.	» 71,2, 71,1	» 6,8, 7,2

Die Oxydation des Aldehyds durch Luftsauerstoff führt zur Säure LII vom Schmp. 132°.

III. 1,2-Diphenyl-butadien

α-Phenyl-zimtaldehyd (VIII)[25]. Zu einer Lösung von 15 g KOH in 370 g Äthanol werden 210 g frisch dest. Benzaldehyd hinzugefügt. In diese Mischung trägt man im Verlauf von 5—6 Stunden 210 g dest. Phenyl-acetaldehyd tropfenweise ein. Die Temperatur soll +10° nicht übersteigen. Das während der Reaktion bereits kristallin abgeschiedene Kondensations-produkt wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 94°.

Das Filtrat arbeitet man nach der beim α-Äthyl-zimtaldehyd gegebenen Vorschrift auf. Der α-Phenyl-zimtaldehyd (VIII) siedet bei 190°/14. Ausbeute 250 g, 68,8% d. Th.

Methyl-(β-phenylstyryl)-carbinol (XII). Zu einer Grignardlösung, dargestellt aus 200 g Methyl-bromid, 52 g Mg-spänen und 500 ccm abs. Äther, fügt man unter guter Rührung tropfenweise 250 g α-Phenyl-zimtaldehyd (VIII), gelöst in 500 ccm Benzol, hinzu. Die Zersetzung erfolgt durch Aufgießen auf eine Mischung von 350 g Ammoniumchlorid und 1 kg Eis. Man läßt mehrere Stunden stehen, trennt dann die ätherische Schicht ab, wäscht sie mit Wasser und fraktioniert sie nach gutem Trocknen über Na-sulfat. Sdp. 164°/4. Ausbeute 234 g, 87% d. Th.

1,2-Diphenyl-butadien (XVI). Das so gewonnene Carbinol (XII) wird in Portionen von je 30—40 g nach Zusatz von 2 Spatelspitzen K-bisulfat, sowie etwas Hydrochinon vorsichtig i. V. erhitzt. Das Butadien XVI destilliert mit Wasser gemischt zwischen 170 und 190° über und erstarrt in der Vorlage kristallinisch. Schmp. 57° (aus Methanol). Ausbeute 70% d. Th.

[25]) Siehe auch A. Meerwein u. H. Doff, J. prakt. Chem. **97**, 28 (1918).

Der Kohlenwasserstoff XVI konnte nicht analysenrein erhalten werden. Der Lufteinwirkung ausgesetzt, zeigt er nach wenigen Tagen deutlich den Geruch nach Benzaldehyd.

A) 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) und Maleinsäure-anhydrid (Fumarylchlorid)

3,4-Diphenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (XXI). Man läßt eine Lösung von 10 g 1,2-Diphenyl-butadien (XVI), 6 g Maleinsäure-anhydrid und 0,2 g Hydrochinon in 50 ccm Benzol 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktion macht sich durch Selbsterwärmung bemerkbar. Beim Abdestillieren des Benzols i. V. hinterbleibt das fast reine Anhydrid (XXI) als farbloser, kristalliner Rückstand. Schmp. 157° (aus Essigester). Ausbeute 11,7 g, 80% d. Th.

$C_{20}H_{16}O_3$ (304)	Ber. C 78,9	H 5,3
	Gef. » 79,0; 79,1	» 5,3; 5,4

Die *„all-cis"-Säure* (A entspr. XXI) erhält man durch kurzes Aufkochen des Anhydrides XXI mit Wasser. Schmp. 206° (aus Essigester).

$C_{20}H_{18}O_4$ (322)	Ber. C 74,5	H 5,6
	Gef. » 74,4	» 5,7

„neo-cis"-Säure (D). Durch eine thermische Umlagerung nach der schon gegebenen Vorschrift wird die *„all-cis"*-Säure (A) in die *„neo-cis"*-Säure (D) überführt. Schmp. 164° (aus Essigester).

$C_{20}H_{18}O_4$ (322)	Ber. C 74,5	H 5,6
	Gef. » 74,5	» 5,6

1,2-Diphenyl-butadien und Fumarylchlorid. 9 g 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) und 6,5 g Fumarylchlorid in 30 ccm Äther überläßt man bei Raumtemperatur mehrere Stunden sich selbst. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüssigen Fumarylchlorides i. V. wird das Reaktionsprodukt nach der wiederholt angegebenen Vorschrift hydrolysiert. Schmp. 218° (aus Ligroin).

$C_{20}H_{18}O_4$ (322)	Ber. C 74,5	H 5,6
	Gef. » 74,4; 74,4	» 5,6; 5,7

Versuche, die erhaltene Säure durch Erhitzen mit Na-methylat-lösung umzulagern, lieferten stets das Ausgangsmaterial zurück. Zu der gleichen Säure gelangt man durch Umlagerung der *„all-cis"*-Säure A und der *„neo-cis"*-Säure D.

Anhydrid. Kocht man die *trans*-Säure (Schmp. 218°) 4 Stunden mit der 5-fachen Menge Acetylchlorid, so erhält man nach dem Verdampfen des überschüssigen Acetylchlorides i. V. ein einheitliches Anhydrid vom Schmp. 153°.

$C_{20}H_{16}O_3$ (304)	Ber. C 78,9	H 5,3
	Gef. » 79,1	» 5,3

Im Gemisch mit dem Anhydrid XXI vom Schmp. 157° wird eine starke Schmelzpunktsdepression beobachtet.

Wird die Anhydridgruppe durch kurzes Erwärmen in verd. Sodalösung aufgespalten, so erhält man die *trans*-Säure (C) vom Schmp. 218° wieder zurück.

3,4-Diphenyl-phthalsäure (XXVI). 4 g des Adduktes XXI werden mit 0,85 g Schwefel im Ölbad 1 Stunde auf 230° und anschließend noch kurze Zeit auf 260° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise; aus Wasser umkristallisiert, schmilzt die Säure bei 200° (u. Zers.).

$C_{20}H_{14}O_4$ (318)	Ber. C 75,5	H 4,4
	Gef. » 75,6; 75,6	» 4,3; 4,3

Das Anhydrid erhält man durch Kochen der freien Säure mit einem Überschuß von Essigsäure-anhydrid unter Rückfluß. Es bildet farblose Prismen vom Schmp. 150° (aus Essigester-Ligroin).

$C_{20}H_{12}O_3$ (300)	Ber.	C 80,0	H 4,0
	Gef.	» 79,9	» 4,0

B) 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) und Acrylsäure

12 g 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) werden mit 6 g Acrylsäure und einer Spatelspitze Hydrochinon in 30 ccm Benzol 20 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten destilliert man das Lösungsmittel i. V. ab und läßt den Ansatz bei Zimmertemperatur 4—5 Stunden stehen. Der feste Anteil wird scharf abgesaugt und fraktioniert kristallisiert. Aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin erhält man so 9 g der *cis*-Säure (XXIIa) vom Schmp. 176° und 3 g der *trans*-Säure (XXXIIb) vom Schmp. 148°.

$C_{19}H_{18}O_2$ (278)	Ber.	C 81,98	H 6,5
cis-Säure	Gef.	» 82,1; 82,0	» 6,5; 6,5
trans-Säure	»	» 82,1; 82,0	» 6,4; 6,4

Thermische Umlagerung. 2 g der *cis*-Säure werden in einem Ölbad 10 Min. auf 280° erhitzt. Das anfallende hochviskose Öl wird in Essigester aufgenommen und die Lösung mit Ligroin versetzt. Nach längerem Stehen scheiden sich Nadeln vom Schmp. 148° ab, die sich als identisch mit der *trans*-Säure vom gleichen Schmp. erweisen.

Nimmt man die Addition der Komponenten anstatt in Benzol in Toluol vor, so besteht das resultierende Addukt-gemisch zu gleichen Teilen aus den beiden beschriebenen Isomeren.

2,3-Diphenyl-benzoesäure (XLIV). Beide isomeren Addukte XXIIa und XXIIb können mittels Schwefel oder Selen-dioxyd in XLIV überführt werden. Schmp. 161° (aus Methanol).

$C_{19}H_{14}O_2$ (274)	Ber.	C 83,2	H 5,2
	Gef.	» 83,3; 83,1	» 5,1; 5,0

4-Phenyl-fluorenon (L) wird aus XLIV durch die schon beschriebene Behandlung mit konz. Schwefelsäure erhalten. Schmp. 112° (aus verd. Methanol).

$C_{19}H_{12}O$ (256)	Ber.	C 89,0	H 4,7
	Gef.	» 88,8	» 4,7

C) 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) und Propiolsäure

2,3-Diphenyl-$\Delta^{3,6}$-dihydro-benzoesäure (LIII). 6 g 1,2-Diphenyl-butadien werden mit 3 g Propiolsäure und 0,2 g Hydrochinon in 20 ccm Benzol 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Bereits während des Kochens beginnt die Ausscheidung des Adduktes LIII in Form langer Nadeln, die aus Benzol umkristallisiert bei 182° schmelzen. Ausbeute 7,8 g, 78% d. Th.

$C_{19}H_{16}O_2$ (276)	Ber.	C 82,6	H 5,8
	Gef.	» 82,9	» 5,8

Dehydrierung. 1 g der Säure LIII wird mit der doppelten Gewichtsmenge Se-dioxyd fein verrieben und in 30 ccm Eisessig 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Selens dampft man die Lösung i. V. ein. Der Rückstand wird in warmer konz. Sodalösung aufgenommen, die Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert. Die ausfallende, durch Selen noch stark verunreinigte 2,3-Diphenyl-benzoesäure (XLIV) wird mehrmals aus verd. Methanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Schmp. 161°.

D) 1,2-Diphenyl-butadien (XVI) und Propargyl-aldehyd

2,3-Diphenyl-$\Delta^{3,6}$-dihydro-benzaldehyd (LVIII). 12 g 1,2-Diphenyl-butadien werden mit 5 g Propargyl-aldehyd unter Zusatz von wenig Hydrochinon in 20 ccm Benzol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Destillation ergibt 10 g eines Adduktes vom Sdp. 210—215°/15.

Das zugehörige Semicarbazon schmilzt bei 229° (aus Methanol).

$C_{20}H_{19}ON_3$ (317)	Ber.	C 75,7	H 6,0
	Gef.	» 75,8	» 5,9

Die Oxydation des rohen Aldehyds LVIII mit Luftsauerstoff führt ausschließlich zur Säure LIII vom Schmp. 182°.

IV. 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien

1-Phenyl-butadien-carbonsäure-(2) (entspr. XVIII)[7]). Ein Gemisch von zwei Molen Benzaldehyd, einem Mol Crotonsäure-anhydrid und zwei Molen Triäthylamin wird unter Ausschluß von Feuchtigkeit im Ölbad 2 Stunden unter Rückfluß auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man das Reaktionsgemisch in Sodalösung auf, äthert mehrmals aus und fällt mit konz. Salzsäure. Das Reaktionsprodukt scheidet sich zunächst als Öl ab, das alsbald erstarrt. Das Rohprodukt wird nach Absaugen und Abpressen auf Ton mehrmals aus sehr viel heißem Wasser umkristallisiert. Schmp. 92°[7]). Ausbeute 37% d. Th.

Methylester. 23 g der Säure werden in 60 ccm Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Dimethylsulfat 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend nimmt man das Reaktionsgemisch in Sodalösung auf und äthert aus. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der Ester 2-mal i. V. fraktioniert. Er bildet eine farblose, schwach fruchtartig riechende Flüssigkeit vom Sdp. 144 bis 145°/12. Ausbeute 81% d. Th.

A) 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien (XVIII) und Maleinsäure-anhydrid

3-Phenyl-4-carbomethoxy-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure (entspr. XXIII). 5 g von XVIII werden in 50 ccm Xylol gelöst und nach Zugabe von 0,2 g Di-(α-phenäthyl)-hydrochinon als Stabilisator mit einem geringen Überschuß an Maleinsäure-anhydrid 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels nimmt man das rohe Addukt in Sodalösung auf und erhitzt etwa 2 Stunden zum Sieden. Anschließend wird die alkalische Lösung ausgeäthert und das Reaktionsprodukt mit konz. Salzsäure gefällt. Die Säure bildet nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser feine Nadeln vom Schmp. 184—185°. Ausbeute 7,7 g, 89% d. Th.

Freie Säure (entspr. XXIII). Zur Verseifung wird das Addukt XXIII mit 40-proc. wäßriger Kalilauge 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man äthert die alkalische Lösung aus und versetzt sie mit konz. Salzsäure. Die Tricarbonsäure (entspr. XXIII) scheidet sich in fester Form ab. Schmp. 246—247° (aus Wasser).

„all-cis"-Trimethylester (A). Der Tricarbonsäure-monomethylester vom Schmp. 184—185° wird in Methanol gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan verestert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert der Trimethylester aus. Schmp. 137—138° (aus Methanol).

$C_{18}H_{20}O_6$ (332)	Ber.	C 65,1	H 6,1
	Gef.	» 64,8; 64,7	» 6,0; 6,0

Umlagerung: 0,5 g des *„all-cis"*-Trimethylesters werden in 15 ccm einer 10-proc. Na-methylat-lösung 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Veresterung der resultierenden Säure mit Diazomethan erhält man den *„all-trans"*-Trimethylester (C) in farblosen Nadeln vom Schmp. 110° (aus Ligroin)

$C_{18}H_{20}O_6$ (332)	Ber.	C 65,0	H 6,0
	Gef.	» 65,2	» 6,0

Im Gemisch mit der Ausgangssubstanz ergibt dieser Ester eine starke Depression des Schmelzpunktes.

Zu dem gleichen *„all-trans"*-Ester gelangt man auch durch Umlagerung der *„all-cis"*-Säure mit konz. Salzsäure im Rohr und anschließende Veresterung.

1-Phenyl-butan-tetracarbonsäure-(1,2,3,4) (XXIX). 1,6 g der Tricarbonsäure (A entspr. XXIII) vom Schmp. 246—247° werden in 100 ccm Essigester gelöst und 5 Stunden unter Eiskühlung ozonisiert. Man läßt das Lösungsmittel an der Luft verdampfen, versetzt den öligen Rückstand mit 20 ccm Eisessig und einigen Tropfen Perhydrol und dunstet abermals bis zur Trocken ein. Der kristalline Rückstand wird auf Ton gepreßt und aus Acetonitril umkristallisiert. Die Säure XXIX bildet feine Nadeln vom Schmp. 196—197°. Ausbeute 1,6 g, 80% d. Th.

Tetramethylester. 1,4 g der Säure werden in 20 ccm Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethan-lösung verestert. Beim Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein öliger Rückstand, der im Verlauf einiger Stunden durchkristallisiert. Aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 102—103°.

$C_{18}H_{22}O_8$ (366)	Ber.	C 59,0	H 6,1
	Gef.	» 59,2	» 6,1

B) 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien (XVIII) und Fumarsäure-dimethylester

3-Phenyl-Δ^4-tetrahydro-benzol-tricarbonsäure-(1,2,4)-trimethylester (entsprech. XXIII) *(„instabiler"-trans-Trimethylester).* 2,5 g von XVIII werden in 50 ccm Xylol gelöst und mit 1,9 g Fumarsäure-dimethylester unter Zusatz von 0,1 g Di-(α-phenäthyl)-hydrochinon 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man dampft das Lösungsmittel i. V. ab, nimmt das rohe Addukt in Methanol auf, filtriert und überläßt die Lösung bei Raumtemperatur sich selbst. Das Addukt scheidet sich beim langsamen Verdunsten des Methanols zunächst als Öl ab, das im Laufe mehrerer Tage durchkristallisiert. Schmp. 76—77° (aus Petroläther). Ausbeute 3,3 g, 75% d. Th.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332)	Ber.	C 65,0	H 6,0
	Gef.	» 65,4	» 6,0

Umlagerung. 2 g des rohen Trimethylesters werden mit einer 10-proc. Na-methylat-lösung 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung und Veresterung der anfallenden Säure mit Diazomethan erhält man den schon erwähnten *„all-trans"*-Trimethylester (C) vom Schmp. 110° (aus Ligroin).

C) 1-Phenyl-2-carbomethoxy-butadien (XVIII) und Acrylsäure

2-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-isophthalsäure-dimethylester (entspr. XXXIV). 17,5 g von XVIII werden unter Zugabe von 0,2 g Di-(α-phenäthyl)-hydrochinon in 60 ccm Xylol gelöst und mit insgesamt 10 g Acrylsäure 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Zugabe der Acrylsäure erfolgt in vier Anteilen nach jeweils

5 Stunden. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird das rohe Addukt, das durch Polyacrylsäure stark verunreinigt ist, in Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Dimethylsulfat 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man nimmt das Reaktionsgemisch anschließend in Sodalösung auf, äthert mehrmals aus, dampft den Äther ab und destilliert den Dimethylester im Hochvakuum. Sdp. 129—132°/0,005. Ausbeute 15,7 g, 62% d. Th. Beim Anreiben mit Ligroin kristallisiert der zunächst zähflüssige Ester langsam durch.

Schmp. 67—68° (aus Ligroin).

$C_{16}H_{18}O_4$ (274)	Ber.	C 70,1	H 6,6
	Gef.	» 70,2; 70,1	» 6,6; 6,6

Freie Säure (entspr. XXIV). Zur Verseifung wird der Dimethylester mit 40-proc. wäßriger Kalilauge 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man äthert die alkalische Lösung aus, fällt die Säure (entspr. XXXIV) mit konz. Salzsäure und kristallisiert sie aus Acetonitril um. Schmp. 236—237°.

Dehydrierung. 3,5 g der freien Säure werden mit der berechneten Menge Brom im Bombenrohr 2 Stunden auf 200° erhitzt. Man nimmt den dunkelgefärbten Rohrinhalt in Sodalösung auf und oxydiert zur Zerstörung unveränderter Ausgangssubstanz in der Kälte mit K-permanganatlösung bis die Farbe beständig ist. Nach Zusatz einiger Tropfen Bisulfit-lösung wird mit Salzsäure gefällt und ausgeäthert. Da die nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibende kristalline Säure nicht halogenfrei ist, wird sie erneut in Sodalösung aufgenommen und mit 3-proc. Na-Amalgam 4—5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Man säuert die Lösung anschließend mit Salzsäure an, filtriert die ausgeschiedene Säure ab und trocknet sie auf Ton. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser bildet die 2-Phenyl-isophthalsäure (XLVI) farblose Nadeln, die in Übereinstimmung mit der Literatur[10]) bei 280—281° schmelzen.

$C_{14}H_{10}O_4$ (242)	Ber.	C 69,4	H 4,2
	Gef.	» 69,5	» 4,1

2-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (LIX). 4 g Dicarbonsäure (entspr. XXXIV) werden in 50 ccm Chinolin gelöst, mit 1 g Cu-chromit versetzt und unter Durchleitung eines mäßigen Stickstoffstromes im Ölbad auf 235° erhitzt. Nach jeweils 2 Stunden gibt man weitere 0,5 g Katalysator zu. Nach insgesamt 6 Stunden dampft man die Hauptmenge des Chinolins ab, säuert den Rückstand an und nimmt die Säure LIX, die als dunkles, stark verunreinigtes Öl ausfällt, in Äther auf. Der nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende ölige Rückstand wird in Methanol gelöst und mit einem geringen Überschuß an Dimethyl-sulfat 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung destilliert man den Ester i. V., Sdp. 154—156°/13.

Zur Verseifung des so erhaltenen Esters wird er mit einem Überschuß an 40-proc. Kalilauge versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man die Säure LIX als Öl, das nach einigen Tagen zum größten Teil kristallisiert. Schmp. 97—98° (aus Petroläther).

$C_{13}H_{14}O_2$ (202)	Ber.	C 77,2	H 7,0
	Gef.	» 77,3	» 6,9

2-Phenyl-hexahydro-isophthalsäure (LXI). 2 g der XXXIV entsprechenden freien Säure werden in 20 ccm Methanol gelöst und im Schüttelautoklaven bei 250 atm. Wasserstoffdruck mit Raney-Nickel als Katalysator 7 Stunden auf 210° erhitzt. Man läßt erkalten, filtriert vom Katalysator ab und verestert die Säure ohne vorherige Reinigung mit Diazomethan. Der Dimethylester bildet ein schwach

gelb gefärbtes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Er wird in das Dianilid[26]) übergeführt. Schmp. 328—330°.

$C_{26}H_{26}O_2N_2$ (399)	Ber.	C 78,4	H 6,6	N 7,0
	Gef.	» 78,5; 78,5	» 6,2, 6,2	» 7,6

1-Phenyl-butan-tricarbonsäure-(1,2,4) (LX). 2 g der freien Säure von XXXIV werden in 100 ccm Essigester gelöst und 5 Stunden unter Eiskühlung ozonisiert. Die Aufarbeitung kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen.

1. Man läßt das Lösungsmittel an der Luft verdampfen, versetzt den öligen Rückstand mit 20 ccm Eisessig und einigen Tropfen Perhydrol und läßt erneut bis zur Trockene eindunsten. Der kristalline Rückstand wird mehrmals aus Acetonitril oder wenig Essigester umkristallisiert. Die Tricarbonsäure (LX) bildet ein feinkristallines, weißes Pulver vom Schmp. 194—195°.

2. Man läßt die Essigesterlösung des Ozonids in etwa das gleiche Volumen heißes Wasser einlaufen, wobei der Essigester vollständig verdampft. Nach dem Erkalten macht man sodaalkalisch, versetzt mit Permanganat, bis die rote Farbe beständig ist, kocht kurz auf und filtriert vom ausgeschiedenen Braunstein ab. Die wäßrige Lösung wird i. V. auf etwa 50 ccm eingeengt, angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Die ätherische Lösung hinterläßt beim Abdampfen einen kristallinen Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril ebenfalls den Schmp. 194—195° zeigt[22]). Ausbeute 1,7 g, 79% d. Th.

$C_{13}H_{14}O_6$ (266)	Ber.	C 58,6	H 5,3	
	Gef.	» 58,4, 59,0	» 5,4, 5,4	

V. 1-Methyl-2-phenyl-butadien

α-Phenyl-crotonaldehyd (IX)[27]). Ein Gemisch aus 220 g Phenyl-acetaldehyd, 93 g frisch dest. Acetaldehyd, 185 g Wasser, 185 g Äthylalkohol und 93 g krist. Na-acetat werden im Ölbad 24 Stunden auf 110—120° erhitzt. Anschließend trennt man die beiden Schichten, äthert den wäßrigen Anteil mehrmals aus und trocknet die vereinigten nicht wäßrigen Anteile über $CaCl_2$. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels fraktioniert man den Aldehyd IX i. V. Sdp. 117°/13. Ausbeute 116 g, 44% d. Th.

1-Methyl-2-phenyl-buten-(1)-ol-(3) (XIII). Zu einer mit Eis-Kochsalzmischung gekühlten Grignardlösung aus 25 g Mg, 100 g Methylbromid und 300 ccm abs. Äther läßt man unter Rühren langsam 117 g mit dem doppelten Volumen verdünnten α-Phenyl-crotonaldehyd zutropfen. Nach Beendigung der Zugabe überläßt man das Reaktionsgut 2 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst und erhitzt es dann noch $^1/_4$ Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden. Man zersetzt mit einer eisgekühlten wäßrigen Ammonchlorid-lösung und rührt bis zur Auflösung der zunächst ausgefallenen basischen Mg-salze. Nach dem Abtrennen der wäßrigen Schicht wird diese noch mehrmals mit kleinen Portionen Äther ausgeschüttelt, die Ätherauszüge vereinigt und über Mg-sulfat getrocknet. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Carbinol XIII siedet bei 118°/13. Ausbeute 104 g, 80% d. Th.

1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII). Das Carbinol XIII wird unter Zusatz einer Spatelspitze Hydrochinon und etwas K-bisulfat bei 160—180 mm mit fächelnder Flamme langsam destilliert, das Destillat in Äther aufgenommen, mit Na-bicarbonat-lösung entsäuert und über Mg-sulfat getrocknet. Man fraktioniert XVII i. V., Sdp. 72—73°/12. Ausbeute 72 g, 78% d. Th.

[26]) D. V. N. Hardy J. chem. Soc. [London] **1936**, 396.
[27]) R. Kuhn u. J. Michel, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1126 (1938).

A) 1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII) und Maleinsäure-anhydrid

3-Methyl-4-phenyl-Δ^4-tetrahydro-o-phthalsäure-anhydrid (XXII). 7 g von XVII werden mit 5,1 g Maleinsäure-anhydrid in 10 ccm Benzol unter Zusatz von wenig Hydrochinon langsam erwärmt. Die Reaktion setzt unter heftigem Aufsieden ein und wird durch einstündiges Kochen unter Rückfluß zu Ende geführt. Beim Erkalten kristallisiert das Addukt XXII in farblosen Nadeln aus. Schmp. 167° (aus Essigester). Ausbeute 10,5 g, 92% d. Th.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242)	Ber.	C 74,36	H 5,8
	Gef.	» 74,5; 74,5	» 6,1; 6,2

3-Methyl-4-phenyl-o-phthalsäure (XXVII). 3 g von XXII werden unter Zusatz der berechneten Menge Schwefel (0,98 g) im Ölbad auf 220° erhitzt. Nach Ablauf einer Stunde läßt die H_2S-Entwicklung nach. Man erhitzt zur Vervollständigung der Reaktion noch $^1/_4$ Stunde auf 240—250° und läßt erkalten. Das braunschwarze Reaktionsprodukt wird in der Hitze in Sodalösung aufgenommen und nach dem Abkühlen bis zur Beständigkeit mit K-permanganat-lösung versetzt. Ein Überschuß sowie der ausgeschiedene Braunstein werden mit Schwefeldioxyd reduziert und die Säure durch Ansäuern mit konz. Salzsäure in Freiheit gesetzt. Schmp. 184—185° (u. Zers.) (aus Essigester). Ausbeute 2,4 g, 74% d. Th.

$C_{15}H_{12}O_4$ (256)	Ber.	C 70,3	H 4,7
	Gef.	» 70,2; 70,3	» 5,0; 5,0

B) 1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII) und Acrylsäure

20 g von XVII, 12 g Acrylsäure und 35 ccm Benzol werden unter Zusatz einer Spatelspitze Hydrochinon 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Benzols und eines Teils nicht umgesetzter Acrylsäure hinterbleibt ein zähes, hellgelbes Öl, aus dem sich nach dem Verreiben mit Essigester und mehrtägigem Stehen im Eisschrank ein geringer Teil der Addukte XXXIII und XXXVIII kristallin abscheidet. Schmp. 129—130° (aus Lingroin).

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,5
	Gef.	» 77,5	» 7,4

Der weitaus größte Teil zeigte jedoch auch nach längerem Stehen im Eisschrank keine Tendenz zur Kristallisation. Gesamtausbeute 22,8 g, 76% d. Th.

Für die Dehydrierung nimmt man das ölige Addukt in Äther auf, verestert es mit Diazomethan und unterwirft es nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels einer Destillation i. V. Sdp. 174—180°/13. Ausbeute 90% d. Th.

Dehydrierung. 6,3 g des veresterten Acrylsäure-adduktes werden mit 1,82 g Schwefel in Portionen zu 1—1,5 g im Ölbad erhitzt. Bereits bei 170° setzt eine lebhafte H_2S-Entwicklung ein. Man steigert die Temperatur auf 220° und hält sie dort bis zum Nachlassen der Gasentwicklung. Es zeigt sich, daß bei 250—260° erneut eine rege H_2S-Entwicklung stattfindet, eine Tatsache, die auf die Gegenwart zweier verschieden leicht dehydrierbarer Substanzen hinweist. Nach einer weiteren $^1/_2$ Stunde ist die H_2S-Entwicklung endgültig beendet. Man vereinigt die verschiedenen Portionen und destilliert den dehydrierten Ester i. V. Sdp. 186—190°/13. Ausbeute 4,6 g, 74% d. Th.

Zur Verseifung des Esters wird er mit überschüssiger methyl-alkoholischer Kalilauge 2 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Man verdampft das Methanol unter sukzessivem Zusatz der gleichen Menge Wasser, versetzt die nunmehr wäßrige Lösung bei Zimmertemperatur bis zur Beständigkeit mit Permanganat-lösung und reduziert mit Schwefeldioxyd. Das nach dem Ansäuern mit

Salzsäure kristallin ausfallende Säuregemisch zeigt roh einen sehr unscharfen Schmp. von 121—150°.

Zur Trennung der beiden isomeren Säuren XLV und XLII löst man das Gemisch in Methanol, erhitzt zum Sieden und versetzt so lange mit Wasser, bis eine bleibende Trübung entsteht. Man kocht erneut auf, versetzt mit einigen ccm Methanol, so daß die Lösung wieder völlig klar ist, behandelt mit Tierkohle und filtriert heiß. Beim Abkühlen scheiden sich Blättchen bzw. Blöcke der 2-Methyl-3-phenyl-benzoesäure (XLV) ab. Sie werden abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol gewaschen, Schmp. 160° (aus Methanol-Wasser).

$C_{14}H_{12}O_2$ (212) Ber. C 79,2 H 5,7
Gef. » 79,0, 79,4 » 5,5, 5,9

Die Mutterlauge wird erneut zum Sieden erhitzt und bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Nach dem Erkalten trennt man von den ausgeschiedenen Kristallen ab und wiederholt dieses Verfahren solange, bis durch Wasserzusatz keine weitere Kristallabscheidung mehr zu erzielen ist. Durch mehrfache Anwendung dieses Verfahrens auf die einzelnen Fraktionen kann man das Gemisch der dehydrierten Säuren in 4 Teile der in verd. Methanol schwerer löslichen 2-Methyl-3-phenyl-benzoesäure (XLV) vom Schmp. 160° und 1 Teil der im gleichen Lösungsmittel leichter löslichen 3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure (LXII) zerlegen. Schmp. 146°.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212) Ber. C 79,2 H 5,7
Gef. » 79,2, 79,5 » 5,8, 5,7

3-Phenyl-o-phthalsäure (LXIII). Man löst 2 g 2-Methyl-3-phenyl-benzoesäure (XLV) in mehr als der doppelten berechneten Menge Sodalösung und erhitzt unter Rückfluß. Zu der siedenden Lösung läßt man eine gesättigte K-permanganat-lösung tropfen. Die Oxydation geht sehr langsam vonstatten und man erkennt ihr Ende daran, daß die Violettfärbung der Lösung selbst nach 3-stünd. Sieden noch bestehen bleibt. Nach 2 Tagen ist die Reaktion beendet. Man reduziert mit Schwefeldioxyd und versetzt die Lösung mit Salzsäure. Es scheiden sich 2 g einer bei 185° u. Zers. schmelzenden Säure ab, die sich als identisch mit der bekannten[17]) 3-Phenyl-o-phthalsäure (LXIII) erweist.

Anhydrid. Man erhitzt 1 g der Säure mit 10 ccm Acetanhydrid 2 Stunden unter Rückfluß. Anschließend destilliert man die flüchtigen Bestandteile i. V. ab und verreibt den Rückstand mit wenig Essigester. Er erstarrt zu farblosen Kristallen vom Schmp. 150—151°[17]) (aus Ligroin).

$C_{14}H_8O_3$ (224) Ber. C 75,0 H 3,6
Gef. » 75,4, 75,4 » 3,7, 3,8

4-Phenyl-isophthalsäure (LXIV). Die 3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure (LXII) läßt sich in sodaalkalischer Lösung in wenigen Stunden bei Wasserbadtemperatur durch K-permanganat quantitativ zu 4-Phenyl-isophthalsäure (LXIV) vom Schmp. 245—246°[18]) (aus verd. Methanol) oxydieren. Aufarbeitung wie oben beschrieben.

$C_{14}H_{10}O_4$ (242) Ber. C 69,4 H 4,2
Gef. » 69,5, 69,4 » 4,2, 4,2

Fluorenon-carbonsäure-(2) (LXV). Man übergießt die Säure LXIV mit der 10-fachen Menge konz. Schwefelsäure, erwärmt schwach, bis die Säure in Lösung gegangen ist und gießt sie dann in ein Becherglas mit kaltem Wasser. Dabei scheidet sich sofort LXV ab, das oberhalb 335° sublimiert. Zur Identifizierung wird die Säure mit Diazomethan in ihren Methylester überführt. Schmp. 181° (aus Methanol). Dieser zeigt im Gemisch mit einem Vergleichspräparat[6]) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

C) 1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII) und Propiolsäure

4 g von XVII, 2 g Propiolsäure, 10 ccm Benzol und eine Spatelspitze Hydrochinon werden 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Benzols nimmt man den Rückstand in Sodalösung auf, äthert die alkalische Lösung zur Entfernung neutraler Bestandteile aus und säuert sie mit Salzsäure an. Dabei scheidet sich das Gemisch der Addukte LIV und LXVI in farblosen Kristallen ab, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser einen Schmp. von 151° zeigt. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{14}H_{14}O_2$ (214) Ber. C 78,5 H 6,5
Gef. » 78,3, 78,4 » 6,7, 6,6

Die Dehydrierung des Addukt-gemisches erfolgt auf die eben beschriebene Weise durch Erhitzen mit der berechneten Menge Schwefel. Zur Trennung der beiden isomeren Dehydrierungsprodukte XLV und LXII kann man außer der fraktionierten Kristallisation aus Methanol und Wasser noch folgendes Verfahren anwenden. Man versetzt das dehydrierte Estergemisch mit einem Unterschuß einer verd. wäßrigen Kalilauge und rührt die Mischung mehrere Tage bei Zimmertemperatur. Dann äthert man die wäßrige Schicht mehrmals aus, vereinigt die Ätherauszüge und trocknet sie mit Mg-sulfat. Aus der wäßrigen Lösung läßt sich nach dem Ansäuern mit Salzsäure die fast reine 3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure (LXII) vom Schmp. 146° gewinnen. Die ätherische Lösung enthält den Ester der 2-Methyl-3-phenyl-benzoesäure (XLV), aus dem sich nach dem Abdampfen des Äthers die freie Säure durch Verseifung mit methyl-alkoholischer Kalilauge gewinnen läßt. Das auf diese Weise ermittelte Mengenverhältnis, in dem die beiden Isomeren vorliegen, entspricht dem durch fraktionierte Kristallisation gefundenen.

VI. 1-Methyl-2-phenyl-butadien-sulfon (entspr. XVII)

5 g 1-Methyl-2-phenyl-butadien (XVII) werden mit einer überschüssigen kalt gesättigten ätherischen Lösung von Schwefeldioxyd im Bombenrohr 10 Stunden auf 100° erhitzt. Danach kühlt man das geschlossene Rohr auf —20° und kann es dann gefahrlos öffnen. Man läßt den Äther sowie das Schwefeldioxyd an der Luft verdampfen und kristallisiert den Rückstand aus heißem Wasser um. Schmp. 93°, Ausbeute 75% d. Th.

$C_{11}H_{12}SO_2$ (208) Ber. C 63,4 H 5,8
Gef. » 63,3, 63,3 » 6,0, 5,9

Das XVII entsprechende Sulfon zerfällt bei 144° wieder in die Komponenten.

Die Addition von Maleinsäure-anhydrid an das Sulfon (entspr. XVII) wird in benzolischer Lösung im Bombenrohr bei 150° durchgeführt. Die Ausbeute an dem schon beschriebenen Addukt XXII beträgt 96% d. Th.

A) 1-Methyl-2-phenyl-butadien-sulfon (entspr. XVII) und Acrylsäure

Man erhitzt eine benzolische Lösung des Sulfons (entspr. XVII) und einen Überschuß von Acrylsäure im geschlossenen Rohr 5 Stunden auf 150° und arbeitet auf dem bei der Reaktion des freien 1-Methyl-2-phenyl-butadiens (XVII) mit Acrylsäure gezeigten Wege auf. Die Ergebnisse entsprechen den bei der Reaktion des freien Diens XVII mit Acrylsäure gefundenen.

B) 1-Methyl-2-phenyl-butadien-sulfon (entspr. XVII) und Propiolsäure

Die Reaktion nimmt den gleichen Verlauf wie die Addition von XVII an das gleiche Philodien.

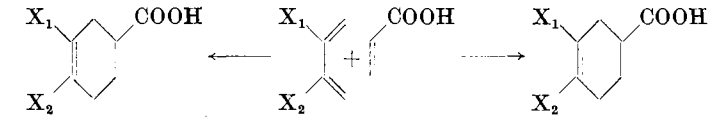
Dien-Synthesen mit unsymmetrisch in 2,3-Stellung substituierten Dienen

Zur Kenntnis der Dien-Synthese mit unsymmetrischen Addenden *)

Von *Kurt Alder, Karl Heimbach* und *Karl Neufang*

Über Dien-Synthesen unsymmetrisch in 2,3-Stellung disubstituierter Butadiene mit unsymmetrischen Philodienen liegen unseres Wissens noch keine Untersuchungen vor. Mit Hilfe von Erfahrungen an einfach in 2-Stellung substituierten Dienen ist keine Voraussage über den Additionsverlauf zu machen. Dort ist bekannt[1]), daß von den beiden möglichen Addukten dasjenige mit den Substituenten in p-Stellung über das m-Isomere in allen bislang untersuchten Fällen dominiert.

Abweichend von dem in der vorangehenden Arbeit untersuchten Typus disubstituierter Diene, nehmen in 2,3-disubstituierten Butadienen die beiden Substituenten, bezogen auf das System von Doppelbindungen, eine gleichwertige Lage ein. Ob und inwieweit einer der beiden konkurrierenden Substituenten X_1 und X_2 den anderen in seiner Wirkung übertrifft, ist bei dem jetzigen Stande der Entwicklung nur durch das Experiment zu entscheiden. Wir haben die beiden Typen 2-Methyl-3-phenyl-butadien (I) und 2-Methyl-3-chlor-butadien (II) dargestellt und unter diesem Gesichtspunkt untersucht.



V $X_1 = CH_3$; $X_2 = C_6H_5$ — III $X_1 = CH_3$; $X_2 = C_6H_5$
VI $X_1 = CH_3$; $X_2 = Cl$ — IV $X_1 = CH_3$; $X_2 = Cl$

I $X_1 = CH_3$; $X_2 = C_6H_5$
II $X_1 = CH_3$; $X_2 = Cl$

2-Methyl-3-phenyl-butadien (I)

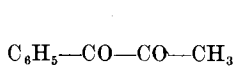
Der bereits bekannte[2]) Kohlenwasserstoff I wurde aus Phenylmethyl-glyoxal (VII) durch Grignardsche Synthese über das Diol VIII hergestellt.

*) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XLIII. Mitteilung — XLII. Mitteilung s. die vorangehende Arbeit.

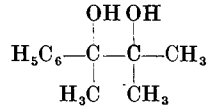
[1]) K. Alder, J. Haydn, Liebigs Ann. Chem. **570**, 201 (1950); K. Alder, W. Vogt, Liebigs Ann. Chem. **564**, 103 (1949); daselbst weitere Literatur.

[2]) A. Courtot, Bull. Soc. chim. France, [III], **35**, 987 (1906).

Wir charakterisierten das Dien I durch Addition an Maleinsäureanhydrid als 4-Methyl-5-phenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (IX) und an Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester als Dime-

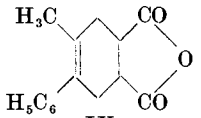


VII

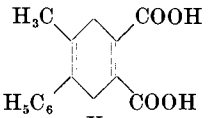


VIII

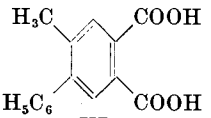
thylester der 4-Methyl-5-phenyl-$\Delta^{1,4}$-dihydro-phthalsäure (X), die sich mit Schwefel leicht zur bisher unbekannten 4-Methyl-5-phenyl-phthalsäure (XI) dehydrieren lassen.



IX

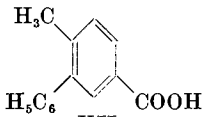


X

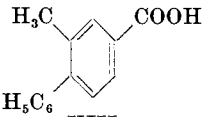


XI

Die Addition des Diens I an Acrylsäure verläuft beim Erhitzen der Komponenten in Toluollösung zu etwa gleichen Teilen auf den beiden möglichen Reaktionswegen I + H_2C=CHCOOH → III und I + H_2C=CHCOOH → V. Die beiden Addukte V und III zeigen jedoch für eine Trennung nicht hinreichende Löslichkeitsunterschiede. Sie wird zweckmäßig erst nach der Dehydrierung des veresterten Addukt-gemisches mit Schwefel vorgenommen.

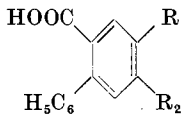


XII

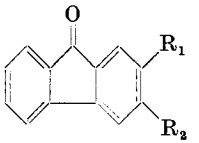


XIII

Das Dehydrierungsprodukt läßt sich durch fraktionierte Kristallisation aus wäßrigem Methanol in 4 Teile der bekannten[3]) 3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure (XIII) und 3 Teile 3-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (XII) zerlegen. Der Beweis für die Konstitution dieser beiden Säuren ist durch Oxydation zu den entsprechenden Dicarbonsäuren



XIV R_1 = COOH; R_2 = H
XV R_1 = H ; R_2 = COOH



XVI R_1 = COOH; R_2 = H
XVII R_1 = H ; R_2 = COOH

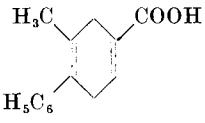
[3]) Siehe die vorangehende Arbeit.

XIV und XV und anschließenden Ringschluß zu den Fluorenoncarbonsäuren XVI und XVII geführt worden.

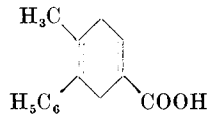
Dabei geht die 3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure (XIII) wie bereits bekannt[3]), zunächst in die 4-Phenyl-iso-phthalsäure (XIV) und dann in die Fluorenon-carbonsäure-(2) (XVI) über. Die noch unbekannte 3-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (XII) ergibt, den entsprechenden Reaktionen unterworfen, die 3-Phenyl-terephthalsäure (XV) und die bekannte[4]) Fluorenoncarbonsäure-(3) (XVII).

Das Mengenverhältnis der beiden stellungsisomeren Addukte III und V ändert sich innerhalb des von uns untersuchten Temperaturbereiches, der vom Siedepunkt der ätherischen bis zum Siedepunkt der xylolischen Lösung reicht, nicht feststellbar.

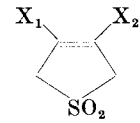
Zum Unterschied von den Acrylsäure-addukten III und V des 2-Methyl-3-phenyl-butadiens (I) lassen sich seine beiden Propiolsäure-addukte XVIII und XIX durch fraktionierte Kristallisation trennen.



XVIII



XIX



XX $X_1 = CH_3$; $X_2 = C_6H_5$
XXI $X_1 = CH_3$; $X_2 = Cl$

Ihre Konstitution folgt aus ihrer Dehydrierung zu den bereits beschriebenen aromatischen Säuren XII und XIII. Das Mengenverhältnis, in dem XVIII und XIX in dem Propiolsäure-addukt vorliegen, ist das gleiche, wie es bei den entsprechenden dehydrierten Acrylsäure-addukten gefunden wurde.

2-Methyl-3-phenyl-butadien-sulfon (XX) und Acrylsäure

Das 2-Methyl-3-phenyl-butadien (I) lagert nach dem Verfahren von H. J. Backer und J. Strating[5]) leicht Schwefeldioxyd an und bildet das Sulfon XX.

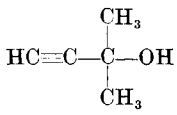
Bei dessen Zersetzung in Gegenwart von Acrylsäure addiert das Dien „in statu nascendi". Nach unseren Erfahrungen beim 1-Methyl-2-phenyl-butadien[3]) ist es nicht überraschend, daß die Ergebnisse dieser Addition in keiner Weise von denen abweichen, die bei der Verwendung des freien Kohlenwasserstoffes erhalten werden.

[4]) A. Sieglitz, J. Schatzkes, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2071 (1921).
[5]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **53**, 582 (1934).

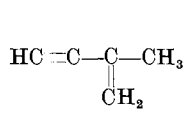
Diese Erkenntnis hat es uns gestattet, bei der im folgenden untersuchten Addition das 2-Methyl-3-chlor-butadien (II) in Form des für unsere Zwecke leichter zu handhabenden Sulfons XXI zu verwenden.

2-Methyl-3-chlor-butadien (-sulfon)

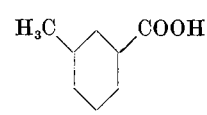
Die Darstellung des 2-Methyl-3-chlor-butadiens (II) ist schon in der Literatur beschrieben[6]). Danach setzt man Na-acetylid in flüssigem Ammoniak mit Aceton zum Dimethyl-äthinyl-carbinol (XXII) um, aus dem durch Wasserabspaltung das 2-Methyl-buten-(1)-in-(3) (XXIII) resultiert. HCl-Anlagerung führt zum 2-Methyl-3-chlor-butadien (II).



XXII



XXIII



XXIV

Da dieses sich sehr leicht polymerisiert und die Isolierung seiner Addukte dadurch sehr erschwert ist, haben wir es zunächst in sein ebenfalls bekanntes[6]) Sulfon (XXI) übergeführt und in dieser Form mit Acrylsäure zur Reaktion gebracht. Fraktionierte Kristallisationen haben gezeigt, daß das entstehende Addukt zu mindestens 90 Proc. einen einheitlichen Stoff (VI) vorstellt. Anzeichen für das Auftreten von kleineren Mengen des Isomeren IV sind zwar vorhanden, es konnte jedoch bis jetzt noch nicht in reiner Form gefaßt werden.

Da Versuche, die Konstitution des Adduktes VI durch Dehydrierung und Dehalogenierung in eine Toluylsäure festzulegen, erfolglos blieben, wurde der Konstitutionsbeweis auf folgendem Wege erbracht. Bei der katalytischen Hydrierung des Adduktes VI mit Raney-Nickel tritt neben der Absättigung der Doppelbindung gleichzeitig der Ersatz des Halogens durch Wasserstoff ein. Die ölige Hexahydro-toluylsäure wurde als Anilid charakterisiert und mit dem Anilid einer durch Hydrierung von *meta*-Toluylsäure erhaltenen Säure identifiziert. Bei der Bildung des Adduktes VI aus Acrylsäure und 2-Methyl-3-chlor-butadien tritt die Carboxyl-gruppe in die p-Stellung zum Chlor. Der Vorgang nimmt also den analogen Verlauf wie die Dien-Synthese des Chloroprens[7]). Das Cl-Atom dominiert in seinem dirigierenden Einfluß über das Methyl.

---

[6]) H. B. Baker, Th. J. Blaas, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **61**, 792 (1942).

[7]) J. S. Meek, W. B. Trapp, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2686 (1952); A. A. Petrov, N. P. Sopov, J. allg. Chem. (USSR) **17**, 1295 (1947); C. A. **42**, 1910 (1948).

Nachtrag. Nach Abschluß der vorliegenden Untersuchung erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit *E. D. Bergmann*, J. Appl. Chem. Part 4, Vol. *3* (1953), in der eine Reihe von Dien-Synthesen mit 2-Methyl-3-chlor-butadien („Methylchloropren") beschrieben werden, darunter auch solche mit unsymmetrischen Addenden wie z. B. Acrylnitril. Die relative Lage der Substituenten in den Addukten wurde nicht bestimmt. Die von den Verfassern ausgesprochene Vermutung, daß die polaren Gruppen des Philodiens in den Addukten die p-Stellung zum Chlor einnehmen, erweist sich durch unsere Untersuchung als zutreffend.

Beschreibung der Versuche

Phenyl-methyl-diketon (VII)[8]. Man erhitzt 20 g Phenyl-aceton, 100 ccm Dioxan und 17 g Se-dioxyd 4 Stunden im Ölbad unter Rückfluß. Anschließend filtriert man vom ausgeschiedenen Selen ab, destilliert das Dioxan über eine Widmerspirale weitgehend ab und fraktioniert den Rückstand i. V. Sdp. 110—115°/15. Ausbeute 13 g.

2-Methyl-3-phenyl-butandiol-(2,3) (VIII). Zu einer Grignardlösung, dargestellt aus 32 g Mg, 350 ccm abs. Äther und 125 g Methyl-bromid läßt man innerhalb 2 Stunden eine ätherische Lösung von 50 g Phenyl-methyl-diketon zutropfen. Anschließend erhitzt man das Gemisch noch 2 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden und zersetzt es dann unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure. Nach dem Entsäuern mit Sodalösung und gründlichem Auswaschen wird die ätherische Lösung mit Na-sulfat getrocknet. Das nach dem Abdampfen des Äthers kristallin zurückbleibende Glykol VIII zeigt einen Schmp. von 87°[9] (aus Ligroin).

$C_{11}H_{16}O_2$ (180)	Ber. C 73,3	H 8,9
	Gef. » 73,2, 73,1	» 8,7, 8,7

2-Methyl-3-phenyl-butadien (I). Das Carbinol VIII wird unter Zusatz einer Spatelspitze Hydrochinon und etwas K-bisulfat bei 150 Torr auf 80—95° erhitzt. Dabei destilliert ein Gemisch aus Kohlenwasserstoff, Wasser und Diol über. Man zerlegt dieses Gemisch nach dem Trocknen durch fraktionierte Destillation und führt das nicht umgesetzte Diol dem Prozeß wieder zu. I wird in Äther aufgenommen, mehrmals gewaschen, entsäuert und über Na-sulfat getrocknet. Sdp. 95°/24[2]).

Aus 50 g Diol VIII können so 30 g reiner Kohlenwasserstoff I hergestellt werden.

4-Methyl-5-phenyl-Δ^4-tetrahydro-o-phthalsäure-anhydrid (IX)

3 g des Kohlenwasserstoffs I werden mit 2 g Maleinsäure-anhydrid in 5 ccm Benzol unter Zusatz von etwas Hydrochinon 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Anreiben der erkalteten Lösung scheidet sich das Addukt IX kristallin ab. Schmp. 91° (aus Essigester-Ligroin).

$C_{15}H_{14}O_3$ (242)	Ber. C 74,4	H 5,8
	Gef. » 74,3, 74,3	» 6,0, 5,8

4-Phenyl-5-methyl-cyclohexadien-(1,4)-dicarbonsäure-(1,2)-dimethylester (entspr. X)

5 g 2-Phenyl-3-methyl-butadien (I), 5 g Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester und eine Spatelspitze Hydrochinon werden in 15 ccm Benzol 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Neben einem geringen Teil an Ausgangsmaterial erhält man das

[8]) J. Wegmann u. H. Dahn, Helv. chim. Acta, **29**, 1247 (1946).
[9]) R. Roger, J. chem. Soc. [London] **1925**, 127, 522.

Addukt vom Sdp. 220—235°/22, das beim Anreiben mit Methanol erstarrt. Schmp. 56° (aus Methanol).

$C_{17}H_{18}O_4$ (268)	Ber.	C 71,3	H 6,3
	Gef.	» 70,9	» 6,3

Zur Verseifung erhitzt man 5 g des Esters mit 25 ccm methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden lang auf dem Wasserbade. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser dampft man das Methanol ab, säuert die wäßrige Lösung an und äthert sie aus. Die anfallende Säure X schmilzt, aus Essigester-Ligroin umkristallisiert, bei 216°.

$C_{15}H_{14}O_4$ (258)	Ber.	C 69,8	H 5,4
	Gef.	» 69,9	» 5,6

4-Phenyl-5-methyl-phthalsäure-anhydrid (entspr. XI)

Man erhitzt 2 g von IX bzw. X mit der berechneten Menge Schwefel 2 Stunden lang auf 220°. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man das Anhydrid der *4-Phenyl-5-methyl-phthalsäure* (XI). Schmp. 131° (Essigester-Ligroin).

$C_{15}H_{10}O_3$ (238)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,5	» 4,2

2-Methyl-3-phenyl-butadien (I) und Acrylsäure

3-Methyl-4-phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (V) *und 3-Phenyl-4-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure* (III).

7 g 2-Phenyl-3-methyl-butadien (I) und 4 g Acrylsäure werden in 20 ccm Toluol unter Zusatz von etwas Hydrochinon 6 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels anfallende Säuregemisch schmilzt zwischen 75 und 95°. Versuche, es durch fraktionierte Kristallisation zu zerlegen, schlugen bisher fehl. Eine aus Essigester-Ligroin umkristallisierte, einheitlich aussehende Verbindung zeigte einen Schmp. von 103°, stellte jedoch, wie ihre Dehydrierung erwies, ein Gemisch aus etwa gleichen Teilen der Säuren V und III vor.

$C_{14}H_{10}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,4
	Gef.	» 77,6, 77,6	» 7,4, 7,5

Zur Dehydrierung wird das veresterte Adduktgemisch in Portionen zu 1—1,5 g mit der berechneten Menge Schwefel 2 Stunden auf 200—220° und anschließend noch ½ Stunde auf 250° erhitzt. Man verseift das Dehydrierungsprodukt durch Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge. Nach dem Abdampfen des Methanols und Zugabe von Wasser wird die wäßrig alkalische Lösung ausgeäthert und in der Kälte bis zur Beständigkeit mit K-permanganatlösung versetzt. Nach der Reduktion des überschüssigen Permanganates und des Mn-dioxyd-hydrates mit Schwefeldioxyd fällt man durch Ansäuern der Lösung mit Salzsäure das Gemisch von XIII und XII aus.

Die Trennung der beiden Isomeren kann, auf Grund der Tatsache, daß XIII in Methanol wesentlich leichter löslich ist als XII, durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Wasser erfolgen. Das Gemisch der beiden Säuren wird in möglichst wenig Methanol gelöst und bei 50° so lange mit Wasser versetzt, bis soeben eine Trübung entsteht. Man kocht mit Tierkohle auf, filtriert und läßt erkalten. Die ausgefallenen Kristalle stellen die *4-Methyl-3-phenyl-benzoesäure* (XII) vom Schmp. 216° vor[3]).

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,2	H 5,7
	Gef.	» 79,2	» 5,8

Durch Versetzen der heißen Mutterlauge mit Wasser und Erkaltenlassen kann man die bei 142° schmelzende *3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure* (XIII) gewinnen.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,2	H 5,7
	Gef.	» 78,9	» 5,7

Beide Säuren werden erst durch mehrmalige Anwendung dieses Verfahrens und Vereinigung der entsprechenden Fraktionen völlig frei von dem korrespondierenden Isomeren erhalten. Das Gemisch läßt sich auf diese Weise zerlegen in etwa 4 Teile XIII und 3 Teile XII.

3-Phenyl-terephthalsäure (XV)

Man versetzt eine sodaalkalische Lösung von 2 g 3-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (XII) bei Wasserbadtemperatur bis zur Beständigkeit mit K-permanganatlösung. Anschließend reduziert man mit Schwefeldioxyd und setzt die Säure (XV) durch Ansäuern mit Salzsäure in Freiheit. Schmp. 277—278° (aus Methanol—Wasser).

$C_{14}H_{10}O_4$ (242)	Ber.	C 69,4	H 4,2
	Gef.	» 69,6, 69,6	» 4,3, 4,3

Fluorenon-carbonsäure-(3) (XVII)

Durch Lösen der 3-Phenyl-terephthalsäure (XV) in konz. Schwefelsäure unter gelindem Erwärmen läßt sich die Kondensation zu XVII glatt erreichen. Man isoliert sie durch Eingießen der Lösung in kaltes Wasser. Schmp. 285° (aus Methanol—Wasser)[4]).

$C_{14}H_8O_3$ (224)	Ber.	C 75,0	H 3,6
	Gef.	» 75,3	» 3,8

4-Phenyl-iso-phthalsäure (XIV)

Aus XIII analog XV dargestellt. Sie zeigt im Gemisch mit einer Probe anderer Herkunft[10]) keine Depression des Schmp.

Fluorenon-carbonsäure-(2) (XVI)

Analog wie XVII aus XV gewonnen. Ihr Methylester, dargestellt durch Veresterung der Säure mit Diazomethan, zeigt in Übereinstimmung mit der Literatur[11]) einen Schmp. von 181°.

$C_{15}H_{10}O_3$ (238)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,6, 75,5	H 4,3, 4,3

2-Methyl-3-phenyl-butadien (I) und Propiolsäure

4 g 2-Methyl-3-phenyl-butadien (I) und 2 g Propiolsäure werden in 8 ccm Toluol unter Zusatz von etwas Hydrochinon 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das nach dem Erkalten ausfallende Addukt schmilzt roh zwischen 130—150°. Durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester-Ligroin läßt sich das Kristallisat in 2 Isomere zerlegen. Man gewinnt so etwa 1,5 g der 3-Phenyl-4-methyl-$\Delta^{3,6}$-dihydro-benzoesäure (XIX) vom Schmp. 219°.

$C_{14}H_{14}O_2$ (214)	Ber.	C 78,5	H 6,5
	Gef.	» 78,3, 78,6	» 6,6, 6,7

---

[10]) K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, Liebigs Ann. Chem. **570**, 250 (1950).
[11]) M. Fortner, Mh. Chem. **25**, 451 (1904).

Das leichter lösliche Isomere (XVIII), das in einer Menge von 1,6 g ausfällt, hat den Schmp. 162° (aus Essigester-Ligroin).

$C_{14}H_{14}O_2$ (214)	Ber.	C 78,5	H 6,5
	Gef.	» 78,6	» 6,6

Zur Aufarbeitung der Mutterlauge wird diese i. V. eingedampft, der Rückstand mit verd. Soda-lösung ausgekocht, die neutralen Anteile — bestehend aus polymerem Kohlenwasserstoff — in Äther aufgenommen und die wäßrige alkalische Lösung angesäuert. Es können so noch 0,1 g von XVIII isoliert werden.

3-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (XII). Aus XIX mit Schwefel in glatter Reaktion und guter Ausbeute. Schmp. 216° (aus verd. Methanol).

3-Methyl-4-phenyl-benzoesäure (XIII). Ebenso verläuft die Dehydrierung von XVIII. Schmp. 142° (aus verd. Methanol).

2-Methyl-3-phenyl-butadien-sulfon (XX)

5 g 2-Methyl-3-phenyl-butadien (I) werden im Bombenrohr mit einem mehrfachen Überschuß einer bei 0° gesättigten Lösung von Schwefeldioxyd in Äther 10 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Abdunsten von Äther und SO_2 an der Luft hinterbleibt XX als kristalliner Rückstand im Gemisch mit einem öligen Rest. Man preßt auf Ton ab und kristallisiert aus Methanol—Wasser um. Schmp. 85°. Ausbeute 65% d. Th.

$C_{11}H_{12}SO_2$ (208)	Ber.	C 63,4	H 5,8
	Gef.	» 63,4, 63,4	» 5,9, 5,8

Die Temperatur, bei der das Sulfon XX in die Komponenten zerfällt, beträgt 146°.

2-Methyl-3-phenyl-butadien-sulfon (XX) und Acryl- bzw. Propiolsäure

10 g von XX werden mit 8 g Acrylsäure bzw. Propriolsäure und 20 ccm Benzol 8 Stunden im geschlossenen Rohr auf 150—160° erhitzt.

Die Aufarbeitung des Addukt-gemisches geschieht, wie S. 143 beschrieben. Die Ausbeuten und das Mengenverhältnis der isomeren Säuren III und V bzw. XVIII und XIX entsprechen den dort angegebenen vollständig.

2-Chlor-3-methyl-butadien-sulfon (XXI)

2-Methyl-buten-(1)-in-(3) (XXIII)[6]. Zur Wasserabspaltung erhitzt man das Carbinol XXII[12]) mit der gleichen Gewichtsmenge trockener p-Toluol-sulfonsäure auf 85—95°. Der Kohlenwasserstoff XXII und das gebildete Wasser destillieren über. Sdp. 34—35°/760. Ausbeute 60% d. Th.

2-Chlor-3-methyl-butadien (II)[5]. Man schüttelt bei Zimmertemperatur 18 g XXIII mit 47 ccm konz. Salzsäure, 7 g Kupfer-I-chlorid und 2,7 g Ammonchlorid unter Zusatz von 1 g Pyrogallol ½ Stunde lang. Man treibt den Kohlenwasserstoff II mit Wasserdampf über und äthert ihn aus.

2-Chlor-3-methyl-butadien-sulfon (XXI)[6]. Man erhitzt das Dien II mit einer bei —5° gesättigten Lösung von SO_2 in Äther 6 Stunden im geschlossenen Rohr

[12]) K. N. Campbell, B. K. Campbell, L. F. Eby, J. Amer. chem. Soc. **60** 2882 (1938).

auf 100°. Nach dem Eindunsten kann man aus der zurückbleibenden dunklen Masse durch Auskochen mit Wasser das Sulfon XXI in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 119—121° gewinnen. Zers. 140—145°.

2-Chlor-3-methyl-butadien-sulfon (XXI) und Acrylsäure

5 g von XXI werden mit 3,6 g Acrylsäure und 40 ccm Benzol unter Zusatz von einer Spatelspitze Hydrochinon 5 Stunden lang im geschlossenen Rohr auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Abdestillieren des Benzols in warmer Sodalösung aufgenommen und die freie Säure VI nach der Trennung von den polymeren Anteilen durch Ansäuern in Freiheit gesetzt. Das Rohprodukt fällt zunächst ölig an, erstarrt aber nach der Destillation i. V. zu farblosen Kristallen. Sdp. 165°/13. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser liegt der Schmp. bei 65°. Aus Petroläther, in dem die Säure sehr gut löslich ist, läßt sie sich beim Abkühlen auf —70° wieder ausfällen. Nach mehrmaligem Wiederholen dieser Operation schmilzt die reine Säure VI bei 71°.

$C_8H_{11}O_2Cl$ (174,6)	Ber.	C 55,0	H 6,3
	Gef.	» 55,2	» 6,3

Katalytische Hydrierung. 1 g des Adduktes VI wird in Sodalösung aufgenommen und unter Zusatz von Raney-Nickel in einer Wasserstoff-atmosphäre geschüttelt. Nach Beendigung der H_2-Aufnahme filtriert man den Katalysator ab, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und äthert aus. Da die Säure XXIV keine Neigung zur Kristallisation zeigt, wird sie mit Diazomethan in ihren Methylester überführt und hieraus nach der Methode von D. V. N. Hardy[13]) das Anilid dargestellt. Schmp. 103° (aus Methanol-Wasser).

$C_{14}H_{19}NO$ (187,3)	Ber.	C 77,4	H 8,8
	Gef.	» 77,1	» 9,0

Vergleichspräparat. Durch Erhitzen von N,N'-Di-m-tolyl-thioharnstoff[14]) auf 280° in Gegenwart von Eisenfeilspänen wird dieser in das m-Tolunitril übergeführt[15]), das mit Schwefelsäure zur m-Toluylsäure verseift werden kann. Letztere geht bei der katalytischen Hydrierung (200 Atm. 150°, Raney-Nickel) in die Hexahydro-m-toluylsäure (XXIV) über. Der Methylester siedet bei 196—197°. Das Anilid, aus dem Methylester dargestellt,[13]) zeigt einen Schmp. von 103° und erweist sich durch Mischschmp. als identisch mit dem soeben beschriebenen Anilid.

---

[13]) J. chem. Soc. [London] **1936**, 398.

[14]) J. v. Braun, E. Breschke, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 4373 (1906).

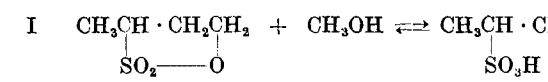
[15]) D.R.P. 259363 Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer u. Co. (1919).

Zur Kenntnis organischer Sulfonsäuren IV. Mitteilung:*) Die Alkoholyse der Sultone; Zusammensetzung des auf dem Weg der Sulfochlorierung von 1-Chlorbutan dargestellten Butansultons

Von *Johann Heinrich Helberger*, *Joachim Rudi Heyden* und *Heinz Winter*

(Eingelaufen am 30. September 1953)

Bei der Durchführung der in der vorhergehenden Mitteilung beschriebenen Versuche machten wir die Beobachtung, daß bei der Umsetzung von Butansulton mit fettsauren Salzen in alkoholischer Lösung schlechtere Ausbeuten erhalten wurden, als bei der Umsetzung ohne Anwendung dieses Lösungsmittels. Dieser Befund machte wahrscheinlich, daß sich die Alkohole an der Reaktion beteiligten, und regte an, die Umsetzung von Alkoholen mit Sultonen näher zu untersuchen. Unsere Versuche zeigten, daß unsere Sultone gerade so, wie sie durch Wasser der Hydrolyse unterliegen und quantitativ zu freien Oxy-alkan-sulfonsäuren aufgespalten werden, auch der Alkoholyse anheimfallen, wenn man sie mit Alkoholen, vor allem bei erhöhter Temperatur, zusammenbringt. Dabei entstehen nach dem Schema I freie Äthersulfonsäuren.



I

Es spielt sich, besonders wenn bei höheren Temperaturen gearbeitet wird, noch eine Nebenreaktion ab, die darin besteht, daß infolge der katalytischen Wirkung der freien Sulfonsäuregruppe symmetrische Äther aus dem zur Verwendung gelangenden Alkohol gebildet werden. Das bei dieser Ätherbildung entstehende Wasser kann dann natürlich ebenfalls mit dem Sulton unter Bildung freier Oxysulfonsäure in Reaktion treten. Doch lassen sich diese Nebenreaktionen durch entsprechende Versuchsanordnung, durch Anwendung eines großen Überschusses an Alkohol und vor allem durch Vermeidung von Temperaturen oberhalb 100° fast völlig ausschalten und können dann bei der quantitativen Auswertung der Ergebnisse vernachlässigt werden.

Die nach Schema I bei der Alkoholyse entstandene freie Sulfonsäure kann bei vorsichtiger Arbeitsweise titrimetrisch bestimmt

*) III. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **565**, 22 (1949); II. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **562**, 23 (1949).

werden. Nur ist es erforderlich, die Titration bei 0° durchzuführen, da dann die Verseifung des Sultons so langsam verläuft, daß das Ergebnis praktisch nicht beeinflußt wird. Allerdings wird auch bei dieser Temperatur durch das Sulton bereits langsam überschüssige Natronlauge verbraucht, weshalb es zweckmäßig ist, nicht Phenolphthalein, sondern Methylorange als Indikator zu verwenden.

Bei dem Studium der Alkoholyse der Sultone führten wir zwei Versuchsserien durch. Erstens wurde bei verschiedenen Temperaturen die Einwirkung verschiedener Sultone auf verschiedene Alkohole in äquimolekularem Verhältnis untersucht; zweitens die Einwirkung verschiedener Sultone auf einen großen Überschuß Methanol bei 100°. Beide Versuchsreihen ergaben Resultate, deren Auswertung in präparativer Hinsicht von Wert wurde.

In den Tab. 1 und 2 des Versuchsteils sind die Neutralisationswerte angegeben, die bei der Umsetzung des Propansultons im molekularen Verhältnis 1:1 mit Methanol bei 100 und 150°, in den Tab. 3 bis 6 diejenigen, die bei der Umsetzung des Butansultons mit Butanol und Dodecylalkohol, ebenfalls im Verhältnis 1:1 und bei 100 sowie 150° erhalten wurden. Es handelt sich dabei um Gleichgewichtsreaktionen, wobei das Gleichgewicht bei erhöhter Temperatur zugunsten der Sultonbildung verschoben erscheint. Die Sultonalkoholyse ist also eine exotherme Reaktion; bei tiefer Temperatur liegt das Gleichgewicht weitgehend auf der Seite der Äthersulfonsäure, stellt sich aber sehr langsam ein. Bei höherer Temperatur verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der Sultonbildung. Es mußte also möglich sein, durch Bindung der Säure das Gleichgewicht zugunsten der Ätherbildung zu verschieben, und zum anderen mußte es möglich sein, Äthersulfonsäure umgekehrt bei höheren Temperaturen wieder in Alkohol und Sulton zu spalten; beide Folgerungen konnten experimentell verwirklicht werden.

Die Entfernung der Äthersulfonsäure aus dem Gleichgewicht kann am einfachsten auf dem Wege ihrer Neutralisierung geschehen. Wie der Versuch ergab, reagiert wasserfreie Soda auch bei mehr als 12-stündigem Erhitzen auf 150° nicht mit Sulton. Sodazusatz mußte daher die aus Sulton und Alkohol entstehende Säure binden und das Gleichgewicht im Sinn der Äthersulfonat-Bildung verschieben. Tatsächlich konnte so z. B. das Dodecyl-butyläthersulfonsaure Natrium (II) und das Octadecyl-butyläthersulfonsaure Natrium (III) aus Butansulton und Dodecylalkohol bzw. Octadecylalkohol bei 150° in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden; beide, wegen ihrer guten kapillaraktiven Eigenschaften wertvolle Verbindungen, sind identisch mit denen, die bei der Umsetzung des Sultons mit den entsprechenden Alkoholaten entstehen. Daß bei der Neutralisation mit

Soda Wasser entsteht, beeinträchtigt die Umsetzung nicht, wie man zunächst annehmen könnte; denn wenn auch Wasser mit Sulton unter Bildung von Oxyalkylsulfonsäure reagiert und diese ebenfalls mit Soda sofort neutralisiert und in ihr Salz verwandelt werden müßte, so wird dennoch durch in der Umsetzungsmasse zwischen freier Äthersulfonsäure und Oxysulfonat sich abspielende Gleichgewichtsreaktionen immer wieder freie Oxysulfonsäure gebildet und diese, da bei der Arbeitstemperatur von 150° nicht beständig, sofort wieder in Sulton und flüchtig gehendes Wasser übergehen. Eine die Ausbeute an gewünschtem Endprodukt beeinträchtigende Konkurrenzreaktion könnte sich noch zwischen Sulton und dem intermediär immerhin anzunehmenden Oxysulfonat abspielen unter Bildung von Ätherdisulfonsaurem Salz (IV); doch scheint eine solche Nebenreaktion, wie das praktische Ergebnis zeigte, kaum eine nennenswerte Rolle zu spielen. Wesentlich ist freilich für das gute Gelingen der Umsetzung, und das ergibt sich auch aus den gemachten Überlegungen, daß jeder Überschuß an Soda vermieden wird.

II $CH_3(CH_2)_{10}CH_2O \cdot CH_2CH_2\underset{\displaystyle SO_3Na}{\underset{|}{C}}H \cdot CH_3$ III $CH_3(CH_2)_{16}CH_2O \cdot CH_2CH_2\underset{\displaystyle SO_3Na}{\underset{|}{C}}H \cdot CH_3$

IV $CH_3\underset{\displaystyle SO_2\text{—}O}{\underset{|}{C}}H \cdot CH_2\underset{|}{C}H_2 + CH_3\underset{\displaystyle SO_3Na}{\underset{|}{C}}H \cdot CH_2CH_2OH \rightleftarrows CH_3\underset{\displaystyle SO_3Na}{\underset{|}{C}}H \cdot CH_2CH_2O \cdot CH_2CH_2\underset{\displaystyle SO_3H}{\underset{|}{C}}H \cdot CH_3$

Bei Durchführung der quantitativen Methanolyse wurde in großer Verdünnung gearbeitet (0,5 molar); als Temperatur wurde 100° gewählt. Die angewandte niedere Sultonkonzentration bewirkt, daß das Gleichgewicht nach Beendigung der Reaktion fast völlig auf der Seite der Säurebildung liegt. Bei der Temperatur von 100° erfolgt zudem die Gleichgewichtseinstellung genügend schnell, um bequem meßbar zu sein, ohne daß sich Nebenreaktionen störend geltend machen. Nur bei längerer Versuchsdauer (über 24 Stunden) war deutlich die Bildung von Dimethyläther zu erkennen, doch wurde dessen sehr geringe Menge bei Auswertung der Ergebnisse vernachlässigt.

In den Tab. 7 bis 10 sind die bei der Methanolyse des Propansultons, Isopentansultons, Butansultons und Tolylsultons erzielten Ergebnisse wiedergegeben. Das Propansulton wird durch Methanol sehr schnell in 1-Methoxypropansulfonsäure umgewandelt. Nach $3^1/_2$ Stunden schon hatte die Umsetzung einen Endwert von 96,3% erreicht, und dieser wurde auch nach 30-stündigem Erhitzen nicht überschritten. Langsamer reagiert das Tolylsulton, der Endwert wurde nach 10-stündiger Versuchsdauer nahezu erreicht. Besonders

klar kommt die schon früher beobachtete geringe Reaktionsfreudigkeit des Isopentansultons zum Ausdruck; auch nach 50-stündiger Versuchsdauer war der Endwert noch nicht ganz erreicht.

Interessant verlief vor allem die Methanolyse des Butansultons. Während nach 2-stündiger Methanolyse bereits zwischen 50 und 60% des Sultons verbraucht sind, ist zur völligen Umsetzung eine Zeit von 100 Stunden erforderlich. Dieses Ergebnis deutete auf die zwar schon vermutete, aber bisher nicht bewiesene uneinheitliche Zusammensetzung des Butansultons hin als aus einer schnell und einer langsam reagierenden Komponente bestehend. Zugleich lieferte uns dieses Ergebnis ein Mittel an die Hand, durch partielle Methanolyse die beiden Komponenten weitgehend voneinander zu trennen. Unter den im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen gelang es, durch mehrstündiges Erhitzen mit Methanol im wesentlichen nur die schneller reagierende Komponente umzusetzen, die langsamer reagierende aber intakt zu lassen. Durch Versetzen mit Wasser und Ausziehen mit Äther konnte diese leicht abgetrennt werden. Vakuumdestillation ergab ein farbloses Öl, das nach Einstellen in Eiswasser schnell prachtvoll durchkristallisierte, im Gegensatz zu dem auch bei tiefen Temperaturen nicht kristallisierenden, sondern nur glasig erstarrenden Ausgangssulton. Der Schmelzpunkt der reinen Verbindung liegt bei 14°; sie erwies sich als identisch mit einem von Helberger und Lantermann[1]) in durchsichtiger und Nebenprodukte ausschließender Synthese gewonnenen Sulton der Konstitution V.

V $\overset{1}{C}H_2\overset{2}{C}H_2\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_2$ (SO$_2$—O)

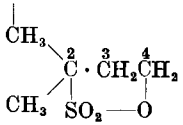
VI $\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H\cdot\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_2$ (SO$_2$—O)

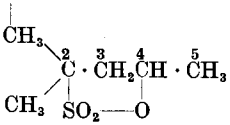
Für die reaktionsfreudigere isomere Komponente kommt dann nur die Formel VI in Betracht. Auch dieses Sulton konnte in reiner Form gewonnen werden; es war nur erforderlich, die bei der partiellen Methanolyse entstandene Methoxy-butan-sulfonsäure der thermischen Spaltung zu unterwerfen, um die Zurückverwandlung in Sulton gemäß I zu bewerkstelligen. Auf diesem Wege in glatter Weise gewonnenes Rohöl enthielt die Verbindung VI soweit angereichert, daß bei starker Kühlung mit fester Kohlensäure auch hier bald Kristallisation erfolgte, mit deren Hilfe schließlich völlige Reinigung erzielt werden konnte; der Schmelzpunkt der völlig reinen Verbindung konnte mit —14° ermittelt werden.

Zur Nomenklatur der Sultone. Gemäß der Genfer Nomenklatur werden Lactone durch die an die betreffenden Kohlenwasserstoffnamen angehängten

[1]) Siehe die folgende Mitteilung.

Silben -olid gekennzeichnet; Butanolid ist die offizielle Bezeichnung für Butyrolacton. Die verschiedenen Lactone können durch Zahlen, welche die Stellung der Carbonylgruppe CO zu dem das Sauerstoffatom tragenden Kohlenstoffatom festlegen, unterschieden werden. An diese Bezeichnung anknüpfend legen wir den Namen der Sultone die Kohlenwasserstoffe zugrunde, von denen sich jene durch Ersatz je eines Wasserstoffatoms durch Sauerstoff und Schwefel ableiten, und kennzeichnen das die SO_2-Gruppe bindende Kohlenstoffatom stets durch die kleinere, das das Sauerstoffatom bindende Kohlenstoffatom stets durch die höhere Ziffer. Die einen sechsgliedrigen Ring enthaltende Verbindung V ist demgemäß als 1,4-Butansulton, die einen fünfgliedrigen Ring enthaltende Verbindung VI als 2,4-Butansulton zu benennen. Das Isopentansulton VII wäre als 2-Methyl-butansulton-2,4, Isohexansulton VIII als 2-Methyl-pentansulton-2,4 zu bezeichnen.

VII 

VIII 

Auf Grund unserer Versuchsergebnisse besteht also das auf dem Weg der Sulfochlorierung aus 1-Chlorbutan gewonnene Sulton aus einem Gemisch der beiden Isomeren, und zwar aus etwa $^1/_3$ des 1,4-Butansultons und etwa $^2/_3$ des 2,4-Butansultons. Zur näheren Kennzeichnung seien die bis jetzt gewonnenen Daten für die beiden Isomeren zusammengestellt:

	1,4-Butansulton	2,4-Butansulton
Schmp.	14°	—14°
Sdp.	150°/12	150°/12
d (18°)	1,336	1,310

Die Reaktionsgeschwindigkeit des 2,4-Isomeren bei der Methanolyse ist etwa 10-mal so groß als die der 1,4-Verbindung. In den Tab. 11 und 12 sind die Werte der Methanolyse in Abhängigkeit von der Zeit für die beiden reinen Isomeren wiedergegeben.

Nach Reindarstellung des 2,4-Butansultons haben wir die seinerzeit mit dem Butansultongemisch vorgenommenen Umsetzungen jetzt mit der reinen Komponente wiederholt.

Beschreibung der Versuche

Propansulton und Methanol

3,40 g Propansulton und 0,90 g Methanol (je 0,281 Mol) wurden gemischt und aus einer Mikrobürette je 0,150 ccm von dieser Mischung in Ampullen gefüllt und eingeschmolzen. In einem besonderen Versuch wurde der Alkaliverbrauch des Inhalts einer Ampulle nach vorhergegangenem einstündigem Verkochen mit Wasser zu 11,60 ccm n/10-NaOH bestimmt. Die Ampullen wurden dann in einem auf konstante Temperatur gebrachten Thermostaten auf 100 und 150° erhitzt und in gleichmäßigen Zeitintervallen wurde je eine Ampulle entnommen und ihr Inhalt nach Vermischen mit Eiswasser in einem Erlenmeyer mit Methylorange titriert.

Bei 100° ergaben sich folgende Werte:

Tab. 1

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
1	4,15	35,8
2	5,10	44,2
3	5,35	46,3
5	6,44	56,6
22	7,20	62,4

Bei 150° stellte sich das Gleichgewicht praktisch schon nach einer Stunde ein:

Tab. 2

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
1	5,55	48,1
20	5,75	49,7

Butansultongemisch und n-Butanol

Da Butanol und Butansulton erst bei etwa 30° miteinander mischbar sind, mußte die Lösung von 3,7 g Butanol und 6,8 g Butansulton (je 0,05 Mol) bei dieser Temperatur eingewogen werden. In jede Ampulle kamen 0,42 g des Gemisches. Bei 100° ergaben sich folgende Werte:

Tab. 3

Std.	g Einwaage	ccm n/10-NaOH	%Säure
1	0,420	1,55	7,8
2	0,420	3,20	16,0
5	0,420	5,60	28,0
11	0,420	9,50	47,7
45	0,441	9,95	47,6

Bei 150° ergaben sich folgende Werte:

Tab. 4

Std.	g Einwaage	ccm n/10-NaOH	%Säure
1,75	0,406	7,05	40.10
3,0	0,441	7,55	39,6
8,0	0,412	7,50	39,7

Butansultongemisch und Dodecanol

Da Butansulton und Dodecanol sich erst bei 96° mischen, wurden die entsprechenden Mengen nacheinander in kurze Reagenzgläser gefüllt, die dann abgeschmolzen wurden; die Dichte des Dodecanols war 0.834, die des Butansultons 1,317. Entsprechend wurden aus einer Mikrobürette je 1,116 ccm oder 0,930 g Dodecanol und 0,516 ccm oder 0,680 g Butansulton (je 0,05 Mol) ein-

gefüllt. Der Schmelzpunkt des Dodecanols lag mit 23,8° etwas über Zimmertemperatur. Durch einige Windungen Heizdraht, die um die Bürette gewickelt wurden, wurde ein Erstarren verhindert.

Tab. 5 (bei 100°)

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
1,5	1,15	2,3
3	3,30	6,6
5	9,1	18,2
9,75	16,2	32,4
44	20,2	40,4

Tab. 6 (bei 150°)

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
1	14,25	28,5
2	14.80	29,6
4	15,35	30,7

Die nach Tab. 5 und 6 nach 44, bzw. 2 und 4 Stunden erhaltenen Reaktionsprodukte erstarrten nach dem Abkühlen kristallin und waren nur teilweise in Methanol löslich. Durch Umkristallisieren aus Methanol konnte der Körper rein erhalten werden. Nach Schmp. (33°) und Analyse handelt es sich um Dodecyläther.

$C_{24}H_{50}O$ (354) Ber. C 81,3 H 14,12
Gef. » 81,25 » 13,97

Da der Äther in kaltem Methanol schwer löslich ist, Dodecanol aber sehr leicht, konnte er annähernd quantitativ bestimmt werden. Bei 100° waren nach 44 Stunden 0,8% Äther gebildet worden, bei 150° nach 4 Stunden 0,43 g entsprechend 46% Äther.

Umsetzung von Butansulton-Gemisch mit Dodecanol in Gegenwart von Soda

1,1 g vollkommen wasserfreie Soda wurden mit 1,36 g Butansulton-Gemisch und 1,86 g Dodecanol unter häufigem Umrühren im Ölbad auf 150° erhitzt. Schon nach kurzer Zeit begann unter Schäumen Kohlendioxyd und Wasserdampf zu entweichen. Nach 8 Stunden war das Reaktionsgemisch vollkommen wasserlöslich geworden. Es wurde noch mit Äther extrahiert und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute über 90%.

Die gleiche Verbindung entsteht auch, wenn mit Natriumdodecylat gearbeitet wird: 5,6 g Dodecylalkohol wurden in 150 ccm Toluol gelöst und dazu 30 ccm Äthylatlösung mit 0,7 g Natriumgehalt gegeben. Der Alkohol wurde völlig abdestilliert, ebenso ein Teil des Toluols und zu der restlichen Lösung, aus der teilweise Dodecylat ausgefallen war, 5,5 g Sulton gegeben. Nach zweistündigem Erhitzen auf dem Ölbad wurde das Toluol i. V. so weit als möglich entfernt und der Rückstand mit Äther extrahiert. 8,5 g Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurde das dodecyl-1-oxybutansulfonsaure Natrium gereinigt. In Wasser ist die Verbindung leicht löslich; die Lösung schäumt stark und besitzt sehr gutes Reinigungsvermögen.

$C_{16}H_{33}O_4SNa$ (344) Ber. C 55,8 H 9,6 S 9,3
Gef. » 54,2 » 9,37 » 9,78

In der gleichen Weise wurde die Umsetzung von Octadecylalkohol in Gegenwart von Soda durchgeführt und auch hier die gleiche Verbindung erhalten, die bei der Umsetzung des Alkoholats mit Sulton entstanden war.

$C_{22}H_{45}O_4$ SNa (428) Ber. C 61,7 H 10,5
Gef. » 62,74 » 10,62

In Wasser ist das Produkt ziemlich schwer löslich.

Quantitative Verfolgung der Umsetzung von Sultonen in 0,5 mol. methylalkoholischer Lösung

Je $^1/_{20}$ Mol Sulton wurden in einem Meßkolben mit Methanol auf 100 ccm aufgefüllt. Von der frisch bereiteten Lösung wurden möglichst schnell je 5 ccm in Ampullen eingeschmolzen und diese in einem Thermostat auf genau 100° erhitzt. In bestimmten Zeitabständen wurden die Ampullen herausgenommen, schnell abgekühlt, geöffnet, der Inhalt mit Eiswasser in einen Erlenmeyer gespült, mit Methylorange versetzt und mit $^1/_{10}$n-NaOH titriert.

Tab. 7 — *Propansulton*

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
1	13,1	52,4
2	22,0	88,2
2,5	23,4	93,7
3,5	24,1	96,3
7	24,1	96,3
18	24,1	96,3
30	24,1	96,3

Tab. 8 — *Isopentansulton*

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
0,5	0,0	0,0
2,0	1,1	4,4
4	3,15	12,6
7,75	5,45	21,8
16	11,8	47,3
41,5	19,2	76,8
58	20,7	82,9

Tab. 9 — *Butansulton* (Isomerengemisch)

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
0,5	2,2	8,8
1	8.5	34,0
1,5	12,3	49,2
2	13,7	54,8
2,5	14,6	58,4
3,0	15,2	60,8
5	16,4	65,8
21,5	21,5	86,0
48,5	23,1	92,4
100	24,0	96,1

Tolylsulton. Da das Tolylsulton in Methanol schwer löslich ist, wurden hier je 0,425 g in jede Ampulle eingewogen und mit 5.0 ccm Methanol versetzt. Nach dem Erhitzen auf 100° wurde durch Umschütteln für schnelle vollständige Lösung gesorgt.

Tab. 10

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
1	1,75	7,0
2	6.50	26,0
4	14,30	57,2
5,3	19,00	72,0
9,75	22.40	89,6
24,0	23,90	95,7

Beim Öffnen von 40 Stunden und länger erhitzten Ampullen wurde in allen Fällen schwacher Druck und Gasentwicklung beobachtet, herrührend von gebildeten geringen Mengen Dimethyläther.

Trennung des Butansulton-Isomerengemischs in die beiden Komponenten

25 g Butansulton-Gemisch wurden in 310 ccm Methanol gelöst, die Mischung wurde in einer Druckflasche 2 Stunden auf 100° erhitzt. Das Methanol wurde dann auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser aufgenommen. Die trübe wäßrige Lösung wurde zur Entfernung nicht umgesetzten Sultons mit Äther dreimal ausgeschüttelt. Der Ätherauszug wurde kurz mit $CaCl_2$ und dann noch mit Natriumsulfat über Nacht getrocknet. Dann wurde der Äther abgedampft und der Rückstand (8,8 g) erneut 4 Stunden mit Methanol auf 100° erhitzt und wie oben weiterverarbeitet; der jetzt erhaltene ätherlösliche Anteil wurde i. V. destilliert. Bis auf einen geringen Rückstand ging die gesamte Menge bei 150—151°/12 über. In Eiswasser eingestellt kristallisierte das Produkt bald völlig durch und schmolz scharf bei 14°. Ausbeute 4,5 g. Die Verbindung erwies sich als identisch mit auf anderem Weg[1]) hergestelltem 1,4-Butansulton.

Die mit Äther ausgeschüttelte wäßrige Lösung wurde eingedampft und i. V. einer Destillation unterworfen. Bei einer Ölbadtemperatur von 190—200° gingen bei 149—150° 13,6 g Sulton über, nachdem vorher eine stürmische Abspaltung von Methanol stattgefunden hatte. Dieses Produkt, das noch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde in der oben beschriebenen Weise noch zweimal mit Methanol bei 100° umgesetzt und der jeweils entstandene wasserlösliche Anteil an 1-Methoxy-butan-3-sulfonsäure durch spaltende Destillation in Sulton zurückverwandelt. So wurde schließlich ein Produkt erhalten, das in Kohlensäureschnee abgekühlt kristallisierte und den Schmp. —26° aufwies.

Um das 2,4-Butansulton in größerer Menge darzustellen, schlugen wir folgende Modifikation ein (mit Heinz Winter). In drei Ansätzen zu je 250 g wurde frisch destilliertes Butansulton-Gemisch mit einem 10-molaren Überschuß an Methanol (588 g) auf einem Wasserbad am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, und zwar während verschiedener Zeiten von 50, 60 und 80 Min. Die drei Ansätze wurden für sich auf die gleiche Weise verarbeitet. Und zwar wurde der Überschuß an Methanol abdestilliert, zuletzt i. V. Der Rückstand wurde im Scheidetrichter mit 200 ccm kaltem Wasser mehrmals geschüttelt und 12 Stunden, bis zur Schichtentrennung, stehen gelassen. Die wäßrige Schicht mit den Methoxybutansulfonsäuren wurde danach abgetrennt und durch Eindampfen von Wasser

befreit. Die wasserfrei Säure wurde der Vakuumdestillation unterworfen; zwischen 150 und 158° (Bad) setzte die Methanolabspaltung ein und nach Beendigung derselben destillierte das Sulton konstant gegen 160°/16 über. Aus den drei Ansätzen wurden 28,2, 41,5 und 84,3 g erhalten. Da in allen Fällen beim Tiefkühlen Kristallisation erfolgte, wurden die drei Portionen vereinigt und gemeinsam wie folgt weiterverarbeitet.

150 g des angereicherten Sultons wurden in drei Teilen zu je 50 g mit je 50 ccm Methanol versetzt und mit einer Kältemischung von fester Kohlensäure und Äther auf —45° abgekühlt. Nach Reiben mit einem Glasstab und längerem Stehen bildeten sich rein-weiße Kristalle, die nach wenigen Minuten das ganze Gefäß ausfüllten. Auf einer vorgekühlten Nutsche wurde abgesaugt und mit Methanol von —45° gewaschen. Im ganzen wurde so reines, kristallisiertes Sulton in einer Menge von 83 g erhalten. Nach dem Schmelzen enthielt das Sulton noch Methanol, das durch Destillation i. V entfernt wurde; so erhaltenes Produkt erwies sich als völlig rein.

Das reine 2,4-Butansulton bildet bei etwa —15 bis —18° Kristalle aus. Zuerst tritt eine Unterkühlung um 2—3° ein, dann beginnt plötzliche Kristallisation. Um genaue Werte für den Schmp. zu erhalten, wurde für eine größere Menge, etwa 30 g, der zeitliche Verlauf des Thermometerganges bestimmt. Dabei ergab sich als Schmp. der Wert von —13,95 bis —14°.

Quantitative Verfolgung der Umsetzung des 1,4-Butansultons und des 2,4-Butansultons in 0,5 mol. methylalkoholischer Lösung

Die Bestimmung wurde wie auf S. 154 angegeben (Tab. 7—10) durchgeführt und ergab folgende Werte:

Tab. 11 — *1,4-Butansulton*

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
1	0 35	1,4
4	5,35	21,4
6	7,85	31,0
16,5	18,30	73,2
32,5	23,15	92,4
47,75	24,10	96,4
76,75	24,55	98,4

Tab. 12 — *2,4-Butansulton*

Std.	ccm n/10-NaOH	%Säure
0,5	6,7	26,8
1	14 4	57,8
1,5	19,7	78,9
2	20,3	81,9
2,5	21,0	84,5
3,5	22,0	87,6
7,5	22,5	90,4
18	23,0	92,2
22	23,2	93,0
34 5	23,6	94,2

Die Umsetzungen des reinen 2,4-Butansultons wurden in gleicher Weise durchgeführt, wie mit dem ursprünglichen Isomerengemisch (beschrieben in der III. Mitteilung).

Mit *Pyridin.* Nadelige weiße Kristalle aus Alkohol-Äther, in 97-proc. Ausbeute erhalten. Zersp. 232—233°.

$C_9H_{13}O_3NS$ (215)	Ber.	C 50,5	H 6,05	N 6,48
	Gef.	» 48,39	» 6,27	» 6,56

Mit *Chinolin.* In 96,7-proc. Ausbeute gewonnen; aus Methanol umkristallisiert dünne Kristallschuppen mit Zersp. 255—256°.

$C_{13}H_{15}NO_3S$ (265)	Ber.	C 58,86	H 6,38	N 5,66
	Gef.	» 58,78	» 5,31	» 5,31

Mit *Dimethylanilin.* In 93,7% d. Th. gewonnen; aus Methanol umkristallisiert weiße Kristalle mit Zersp. 220°. Oberhalb 180° fand Blaufärbung statt.

$C_{12}H_{19}O_3NS$ (257)	Ber.	C 55,80	H 7,39	N 5,41
	Gef.	» 55,91	» 7,35	» 5,43

Mit *Phenol.* Das Natriumsalz des Additionsproduktes wurde in 86-proc. Ausbeute gewonnen. Aus Alkohol umkristallisiert weißes Kristallpulver.

$C_{10}H_{13}O_4SNa$ (252)	Ber.	C 47,5	H 5,16
	Gef.	» 48,02	» 4,91

Mit β-*Naphthol.* Das Natriumsalz wurde in 91,4-proc. Ausbeute gewonnen. Schöne weiße Nadeln, die nicht weiter gereinigt wurden.

$C_{14}H_{15}O_4SNa$ (302)	Ber.	C 55,62	H 5,01
	Gef.	» 55,77	» 5,7

Mit *Thiophenol.* Das Natriumsalz wurde in 98-proc. Ausbeute erhalten. Aus Methanol-Äther umkristallisiert weißes Pulver.

$C_{10}H_{13}O_3S_2Na$ (268)	Ber.	C 44,6	H 4,85
	Gef.	» 44,81	» 4,76

Mit *Kaliumrhodanid.* Das Kaliumsalz wurde in 96-proc. Ausbeute bei Umsetzung der Komponenten in heißem Aceton in sofort reinem Zustand als weißes Kristallpulver gewonnen.

$C_5H_8O_3S_2NK$ (233)	Ber.	C 25,7	H 3,44	N 6,0
	Gef.	» 25,66	» 4,14	» 5,96

Mit *Kaliumcyanid.* Das in 80-proc. Ausbeute erhaltene Kaliumsalz der 1-Cyanbutan-3-sulfonsäure stellt ein rein weißes Pulver dar, das ohne weitere Reinigung analysiert wurde.

$C_5H_8O_3NSK$ (201)	Ber.	C 29,8	H 3,99	N 6,95
	Gef.	» 29,61	» 3,97	» 6,85

Mit *Kaliumjodid.* Das in 70-proc. Ausbeute erhaltene Kaliumsalz der 1-Jodbutan-3-sulfonsäure ist ein gelbliches Kristallpulver, das ohne besondere Reinigung zur Analyse kam.

$C_4H_8O_3SJK$ (302)	Ber.	C 15,80	H 2,63	J 41.6
	Gef.	» 16,16	» 2,60	» 39,41

Mit *Kaliumbromid.* Das in 96-proc. Ausbeute erhaltene Kaliumsalz der 1-Brom-butan-3-sulfonsäure ist ein weißes Kristallpulver, das ohne besondere Reinigung analysiert wurde.

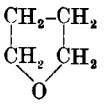
$C_4H_8O_3SBrK$ (255)	Ber.	C 18,70	H 3,15
	Gef.	» 18,93	» 3,51

Zur Kenntnis organischer Sulfonsäuren V. Mitteilung:*) Synthesen des 1,4-Butansultons

Von *Johann Heinrich Helberger* und *Hans Lantermann*

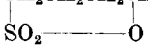
(Eingelaufen am 21. November 1953)

In der vorhergehenden Mitteilung*) wurde dargelegt, daß das auf dem Wege der Sulfochlorierung aus 1-Chlorbutan leicht zugängliche Butansulton ein Gemisch zweier isomerer Komponenten ist. Im folgenden berichten wir über Synthesen der einen dieser Komponenten, des 1,4-Butansultons (V). Zuerst führten wir folgende Reaktionsstufen durch:

1  (I) + CH_3COCl + $ZnCl_2$ $\longrightarrow$ $Cl \cdot CH_2CH_2CH_2CH_2O \cdot COCH_3$ (II)

2 II + Na_2SO_3 $\longrightarrow$ $NaSO_3CH_2CH_2CH_2CH_2 \cdot O \cdot COCH_3$ (III) + NaCl

3 III + HCl + H_2O $\longrightarrow$ $HO_3S \cdot CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ (IV) + NaCl + CH_3COOH

4 IV $- H_2O \longrightarrow$  (V)

Die Spaltung des Tetrahydrofurans (I) mit Acetylchlorid in Gegenwart von etwas Chlorzink oder Zinkstaub ist in einem französischen Patent der ehemaligen IG-Farbenindustrie[1]) beschrieben und konnte nach dessen Angaben mit gutem Erfolg durchgeführt werden. Obwohl die Spaltung des Tetrahydrofurans auch mit wasserfreiem Chlorwasserstoff möglich ist und dann direkt zum 4-Chlorbutanol-1 führt[2]), zogen wir doch die Umsetzung mit Acetylchlorid vor, da sie nach unseren Erfahrungen viel glatter verläuft und bessere Ausbeuten an sehr reinem Ester (II) ergibt; dazu kommt noch, daß an Stelle des Chlorbutanols auch dessen Ester gemäß Gleichung 2 ganz glatt mit Natriumsulfit reagiert und die gut kristallisierte, wenn auch sehr hygroskopische Oxysulfonsäure IV schließlich in fast quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte; bei der Freisetzung der dem Natriumsalz (III) entsprechenden Säure mit konz. Salzsäure war zugleich die Acetylgruppe hydrolytisch abgespalten worden. Die Umwandlung dieser Säure in ihr inneres

*) IV. Mitteilung: Liebigs Ann. Chem. **586**, 147 (1954).

[1]) F. P. 859068.

[2]) Org. Synthesis, Collect. Vol. II, **571**.

Anhydrid, das 1,4-Butansulton (V), erfolgte ebenfalls beim Erhitzen unter vermindertem Druck sehr glatt; fast 90% Ausbeute wurden an rein destilliertem Sulton vom Schmp. 14,5° erhalten.

Eine zweite Synthese des 1,4-Butansultons führten wir auf dem durch die Gleichungen 5 und 6 wiedergegebenem Weg durch.

5 $Cl \cdot CH_2CH_2CH_2CH_2 \cdot O \cdot CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ (VI) + $2\,Na_2SO_3 \longrightarrow$
$NaSO_3CH_2CH_2CH_2CH_2 \cdot O \cdot CH_2CH_2CH_2CH_2SO_3Na$ (VII) + 2 NaCl

6 Säure aus VII — $H_2O \longrightarrow$ 2 V

Der als Ausgangsmaterial verwendete symmetrische ω,ω'-Dichlordibutyläther (VI) entsteht neben 1,4-Dichlorbutan nach einem französischen Patent der ehemaligen IG-Farbenindustrie[3]) aus Tetrahydrofuran (I) und HCl unter Druck bei höheren Temperaturen. Er ließ sich zwar nur langsam, aber mit fast quantitativen Ausbeuten in das Dinatriumsalz der Dibutyläther-ω-ω'-disulfonsäure (VII) umwandeln. Die Säure selbst wurde als dickflüssiges, nicht kristallisierendes Öl erhalten. Durch Umsetzung des Natriumsalzes mit PCl_5 erhielten wir das Disulfochlorid und daraus mit Ammoniak das prächtig kristallisierte Disulfamid vom Schmp. 104,5°, welches zur Charakterisierung der Ätherdisulfonsäure sehr wohl geeignet ist.

Beim Erhitzen der freien Ätherdisulfonsäure auf 120—125° bei einem Druck von 6 Torr erfolgte glatt Abspaltung von Wasser und Bildung von besonders reinem 1,4-Butansulton. Diese Reaktion ist in Analogie zu setzen zu der Spaltung von Äthersulfonsäuren in Sulton und Alkohol, worüber in der vorhergehenden Mitt. berichtet wurde. Auch hier ist anzunehmen, daß die Ätherdisulfonsäure zunächst in 1,4-Butansulton und den „Alkohol" 1-Oxybutan-4-sulfonsäure zerfällt, und diese dann ihrerseits ebenfalls zum Sulton anhydratisiert wird. Interessant ist der außerordentlich glatte Verlauf der thermischen Spaltung der Ätherdisulfonsäure, die mit 94% d. Th. zu sehr reinem Sulton führt.

Auf beiden Wegen ist das 1,4-Butansulton sehr leicht zugänglich geworden. Wahrscheinlich ist es identisch mit einer als „δ-Valerosulton" bezeichneten Verbindung, die T. Nilsson[4]) bei der Umsetzung von δ-Brombutansulfonsaurem Natrium mit etwas mehr als der äquivalenten Menge Silbernitrat in unklarem Reaktionsmechanismus als gelbliches, dickflüssiges Öl erhalten und dessen Hydrolysiergeschwindigkeit er gemessen hat. Weitere Reaktionen wurden nicht beschrieben. Wir haben mit dem reinen Sulton eine größere Zahl Umsetzungen, deren Produkte im Versuchsteil näher

[3]) F. P. 865446.
[4]) Svensk. kem. Tidskr. **52**, 324 (1940).

beschrieben sind, durchgeführt, Umsetzungen, denen früher[5]) schon das aus 1-Chlorbutan auf dem Weg der Sulfochlorierung gewonnene Sultongemisch bereits unterworfen worden war. Bei diesen Umsetzungen konnten wir die schon bei den quantitativen Methanolyseversuchen*) gemachten Beobachtungen ganz allgemein bestätigt finden, daß das 1,4-Butansulton mit allen herangezogenen Reaktionskomponenten zwar glatt, aber wesentlich langsamer reagiert als das isomere 2,4-Butansulton. Das einen 6-Ring enthaltende Sulton stellt demnach gegenüber dem einen 5-Ring enthaltenden die reaktionsträgere, stabilere Verbindung dar. Diese Feststellung erscheint deshalb bemerkenswert, da bei den Lactonen die Verhältnisse offenbar gerade umgekehrt liegen: hier sind die einen 5-Ring enthaltenden Typen meist recht stabil, während die 6-Ringlactone als die labileren Heterocyclen beschrieben werden. So wird das 1,4-Butansulton erst durch längeres Kochen mit Wasser hydrolysiert, während das δ-Valerolacton nach Fr. Fichter und A. Beisswenger[6]) schon beim Versetzen mit wenig Wasser in der Kälte spontan saure Reaktion zeigt.

Noch auffallender ist die von den gleichen Autoren zuerst erkannte Polymerisationstendenz des δ-Valerolactons. Frisch destilliert stellt das Lacton ein dünnflüssiges Öl dar, das schon nach kurzer Zeit dickflüssig wird und schließlich kristallin erstarrt. Carothers, Dorough und Van Natta[7]) bestätigen dieses Verhalten des δ-Valerolactons und konnten es als typisch auch für eine Reihe anderer 6-gliedriger innerer Ester nachweisen; die Autoren erklären dieses bemerkenswerte Polymerisationsstreben auf Grund stereochemischer Überlegungen.

Im Gegensatz zum δ-Valerolacton ist das 1,4-Butansulton eine sehr stabile Verbindung, die auch nach monatelangem Aufbewahren keinerlei Veränderung noch irgendwelche Polymerisationstendenz zu erkennen gab.

Beschreibung der Versuche

4-Chlorbutylacetat (II)

Zu 216 g Tetrahydrofuran, 1,5 g Zinkstaub suspendiert enthaltend, wurden unter Rückflußkühlung innerhalb $^1/_2$ Stunde 237 g Acetylchlorid in kleinen Portionen eingelassen. Durch Kühlung wurde die Temperatur im Reaktions-

[5]) Liebigs Ann. Chem. **565**, 22 (1949).
[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1200 (1903).
[7]) Amer. chem. Soc. **52**, 761 (1932); vgl. auch Carothers u. Van Natta, Amer. chem. Soc. **52**, 314 (9130).

gemisch anfangs auf 40° gehalten, später, als die Umsetzung träger verlief, wurde auf 60° angewärmt. Nach Stehen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch noch 4 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt, dann fraktioniert. Es wurden erhalten: 23 g farbloser Vorlauf, Sdp. bis 80°/15; 335 g farblose Hauptfraktion, Sdp. 84,5—86°/15, 72 g braunes Öl als Rückstand. Der Hauptlauf ergab bei nochmaliger Destillation 330 g 4-Chlorbutylacetat (II). Sdp. 85°/15. Ausbeute 74% d. Th.

4-Oxybutan-1-sulfonsäure (IV)

300 g 4-Chlorbutylacetat wurden mit einer Lösung von 262 g Na_2SO_3 in 1000 ccm Wasser 28 Stunden unter Rückfluß in einer Stickstoffatmosphäre gekocht. Nach Einengung der klaren Lösung i. V. wurde der Salzrückstand mit 500 ccm konz. Salzsäure übergossen, das Reaktionsgemisch nach Stehen über Nacht mit gasförmiger HCl gesättigt und mit Methanol versetzt. Nach Absaugen des ausgefallenen NaCl wurde das hellbraune klare Filtrat zwecks völliger Verseifung noch eine Stunde auf siedendem Wasserbad gekocht. Dann wurden die flüchtigen Anteile i. V. vertrieben und 280 g Oxybutansulfonsäure in Form eines fast farblosen Syrups erhalten, der nach dem Erkalten in schr hygroskopischen kugelförmig angeordneten Nadeln kristallisierte. Ausbeute 91% d. Th.

1,4-Butansulton (V)

280 g kristallisierte 4-Oxybutan-1-sulfonsäure wurden $1^1/_2$ Stunden i. V. bei 16 Torr in einem auf 120—130° erhitzten Ölbad erwärmt. Nachdem kein Wasser mehr überging, wurde höher erhitzt, wonach bei 175—185° (Bad) farbloses Sulton bei 152°/16 überging. Ausbeute 221 g (89,4% d. Th.). Im Destillationskolben verblieben 17 g eines schwarzbraunen, in Wasser mit stark saurer Reaktion löslichen Rückstandes. Das Spuren SO_2 enthaltende Sulton wurde zwecks völliger Reindarstellung mit Stickstoff ausgeblasen, bis der Geruch nach SO_2 völlig verschwunden war, dann in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über Natriumsulfat wurde der Äther entfernt und das Sulton erneut destilliert; Sdp. 149—150°/13. Das Sulton war jetzt völlig farb- und geruchlos und reagierte neutral. Beim Abkühlen in Eis erfolgte schnell Kristallisation in großen prächtigen Platten, die bei 14,5° schmolzen.

Das 1,4-Butansulton ist fast unlöslich in kaltem Wasser; in heißem Wasser ist es etwas löslich und fällt beim Abkühlen wieder aus. In Äther ist es leicht löslich, ebenso in Chloroform, Benzol und in Alkohol. In CCl_4 ist es praktisch unlöslich.

$C_4H_8O_3S$ (136)	Ber.	C 35,2	H 5,9	S 23,52
	Gef.	» 35,24	» 5,97	» 23,77

Hydrolyse. 1,1434 g 1,4-Butansulton wurden mit 25 ccm Wasser $1^1/_2$ Stunden rückgekocht, die Lösung darauf mit 1n-NaOH gegen Phenolphthalein titriert. Es wurden verbraucht 8,35 ccm 1n-NaOH; ber. 8,39 ccm.

Dibutyläther-disulfonsäure-4,4' aus VI

198 g 4,4'-Dichlor-dibutyläther wurden mit einer Lösung von 264 g Na_2SO_3 in 1000 ccm Wasser 58 Stunden unter starkem Rühren in Stickstoffatmosphäre rückgekocht. Das klare, Sulfit und wenig Sulfat enthaltende Filtrat wurde nach Ansäuern mit HCl in der Wärme so lange mit $BaCl_2$-Lösung versetzt, bis alles Sulfat ausgefällt war. Nach Abfiltrieren des Bariumsulfats wurde das Filtrat i. V. völlig von Wasser befreit, wonach 650 g einer weißen Kristallmasse erhalten wurden.

325 g dieser Kristallmasse wurden mit 325 ccm konz. HCl übergossen, das Reaktionsgemisch nach Stehen über Nacht mit gasförmiger HCl gesättigt, mit Methanol versetzt und abgesaugt. Aus dem Filtrat wurden 134 g (92,3% d. Th.) sirupöse Dibutylätherdisulfonsäure-4,4′ erhalten. Kristallisation konnte nicht erreicht werden.

Dibutyläther-disulfonamid-4,4′

8,7 g Dibutylätherdisulfonsäure-4,4′ wurden in wäßriger Lösung mit verd. NaOH neutralisiert. 10 g des aus der Lösung erhaltenen trocknen Natriumsalzes wurden feinst gemahlen und in kleinen Portionen in ein auf 40° vorgewärmtes Gemisch von 13 g PCl_5 und 60 ccm CCl_4 eingetragen. Unter starkem Rühren wurde 6 Stunden rückgekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und aufgearbeitet. Es wurden 7,5 g (78% d. Th.) Dibutyläther-disulfochlorid-4,4′ erhalten, ein fast farbloses nicht kristallisierendes Öl. Eine Lösung von 2 g dieses Öls in 30 ccm Äther wurde bei —50° in ein Gemisch aus 30 ccm flüssigem Ammoniak und 20 ccm Äther unter Schütteln eingetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht im Kältebad belassen. Nach Abdunsten des Ammoniaks wurde der feste Rückstand 4-mal aus heißem Wasser umkristallisiert und in Form weißer Nadeln vom Schmp. 104,5° erhalten. Das Disulfamid ist leicht löslich in heißem, fast unlöslich in kaltem Wasser.

$C_8H_{20}O_5N_2S_2$ (288)	Ber.	C 33,33	H 7,00	N 9,71
	Gef.	» 33,36	» 7,18	» 9,55

Butansulton-(1,4) (V) *aus* VII

76 g Dibutyläther-disulfonsäure-4,4′ wurden bei 6 Torr 10 Stunden auf 120—125° erhitzt, wobei ganz allmählich Wasser abdestillierte. Der nunmehr dünnflüssige Inhalt des Claisenkolbens war jetzt in Äther fast völlig löslich. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgedampft. Das zurückgebliebene Öl destillierte bei 135—136°/5 farb- und geruchlos über. Ausbeute 66,8 g = 94% d. Th. 1,4-Butansulton, das beim Einstellen in Eiswasser leicht kristallisierte; Schmp. 14,5°; Mischschmp. mit dem aus 1-Oxybutan-4-sulfonsäure gewonnenen Sulton ergab keine Depression.

$C_4H_8O_3S$ (136)	Ber.	C 35,22	H 5,91	S 23,52
	Gef.	» 35,30	» 6,10	» 23,38

Umsetzungen des 1,4-Butansultons

Die Umsetzungen wurden in der nämlichen Weise, wie in der III. Mitteilung[5]) im Fall des Butansulton-Gemischs beschrieben, vorgenommen, wenn besondere Arbeitsvorschriften fehlen.

Mit Pyridin. Das Sulfobetain wurde in 97,5-proc. Ausbeute erhalten; unlöslich in Äther, sehr schwer löslich in heißem Äthylalkohol. Leicht löslich in heißem Methylalkohol und sehr leicht löslich in Wasser. Umkristallisiert aus Methanol-Äthanol; weiße hygroskopische Nadeln vom Zersp. 249—250°.

$C_9H_{13}O_3NS$ (215)	Ber.	C 50,50	H 6,05	N 6,45
	Gef.	» 49,93	» 6,15	» 6,45

Mit Dimethylanilin. Das Sulfobetain wurde in 97,2-proc. Ausbeute aus den Komponenten durch Erhitzen auf 130° erhalten. Unlöslich in Äther, löslich in siedendem Methanol und sehr leicht löslich in Wasser. Aus Methanol-Äthanol umkristallisiert weiße hygroskopische Kristalle vom Zersp. 272—273°.

$C_{12}H_{19}O_3NS$ (257)	Ber.	C 55,80	H 7,39	N 5,41
	Gef.	» 54,27	» 7,71	» 5,26

Mit Anilin. Mit Anilin in stöchiometrischem Verhältnis auf 100° erhitzt, entstand eine glasig erstarrte Masse. In Äthylalkohol erwies sich dieselbe als löslich; Kristallisation konnte nicht erzielt werden.

Mit Ammoniak. In 15 ccm bei 0° mit NH_3 gesättigtem Äthylalkohol wurden 1,36 g 1,4-Butansulton unter Umschütteln eingetragen. Das Gemisch wurde in einer Druckflasche 5 Stunden auf 60—65° gehalten. Nach Abdampfen des Äthylalkohols wurde der kristalline Rückstand mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute an 1-Amino-butan-4-sulfonsäure 1,45 g = 94,8% d. Th. Die Kristalle sind völlig unlöslich in Äther und Äthylalkohol, sehr schwer löslich in siedendem Methanol und sehr leicht löslich in Wasser. Nach dem Umkristallisieren aus siedendem Methanol wurden weiße, sehr hygroskopische kugelförmig angeordnete Nadeln vom Zersp. 222—223° erhalten.

$C_4H_{11}O_3NS$ (153)	Ber.	C 31,33	H 7,24	N 9,14
	Gef.	» 31,13	» 7,50	» 9,02

Mit Kaliumcyanid. 1,36 g Butansulton-(1,4) wurden mit 0,6 g KCN in 15 ccm Dioxan 19 Stunden gekocht; nach dieser Zeit war kein KCN mehr nachweisbar. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der gelblich-weiße Rückstand mit Äther gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute betrug 1,70 g, 92% d. Th. Das Kaliumsalz der so gewonnenen 1-Cyan-butan-4-sulfonsäure ist sehr schwer löslich in Äthylalkohol, leichter löslich in heißem Methanol, sehr leicht löslich in Wasser; es wurde aus heißem Methanol umkristallisiert.

$C_5H_8O_3NSK$ (201)	Ber.	C 29,80	H 4,00	N 6,95
	Gef.	» 29,37	» 4,16	» 6,54

Mit Kaliumrhodanid. Das K-Salz der 1-Rhodan-butan-4-sulfonsäure wurde durch mehrstündiges Kochen stöchiometrischer Mengen des 1,4-Butansultons mit KCNS in Dioxan mit 94,4-proc. Ausbeute erhalten; nach Umkristallisieren aus Methanol-Äthanol weiße Kristallschuppen.

$C_5H_8O_3NS_2K$ (233)	Ber.	C 25,70	H 3,45	N 6,00
	Gef.	» 25,56	» 3,50	» 6,03

Mit Kaliumjodid. Das Kaliumsalz der 1-Jodbutan-4-sulfonsäure wurde in wenig reiner Form durch mehrstündiges Kochen einer Lösung stöchiometrischer Mengen von 1,4-Butansulton und Kaliumjodid in Methyl-äthylketon erhalten und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol-Äthanol gereinigt, aber auch dann noch nicht völlig rein erhalten, wie die Analyse zeigt.

$C_4H_8O_3JSK$ (302)	Ber.	C 15,87	H 2,66	J 42,00
	Gef.	» 16,82	» 2,87	» 39,85

Mit Natriumphenolat. Das 1-phenoxybutan-4-sulfonsaure Natrium wurde in über 90-proc. Ausbeute erhalten. Aus Methanol-Äthanol umkristallisiert weiße Kristalle, sehr leicht löslich in Wasser, unlöslich in Äther.

$C_{10}H_{13}O_4SNa$ (252)	Ber.	C 47,50	H 5,19	
	Gef.	» 44,73	» 5,59	

Mit Thiophenol. Das 1-phenyl-thio-butan-4-sulfonsaure Natrium wurde in 93,3-proc. Ausbeute erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Äthanol weiße Kristallschuppen.

$C_{10}H_{13}O_3S_2Na$ (268)	Ber.	C 44,74	H 4,89	S 23,91
	Gef.	» 44,47	» 5,13	» 23,47

Mit Phthalimidkalium. 1,5 g 1,4-Butansulton wurden bei Raumtemperatur in eine Suspension von 1,85 g Phthalimidkalium in 10 ccm Äthanol eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann 5 Stunden rückgekocht. Der nach dem Erkalten entstandene Kristallbrei wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,1 g = 96,6% d. Th. Nach Umkristallisation aus Methanol wurden weiße Kristallschuppen erhalten. Die Analyse gab auf 1-phthalimidobutan-4-sulfonsaures Kalium gut stimmende Werte.

$C_{12}H_{12}O_5NSK$ (321) Ber. N 4,35 Gef. N 4,32

(Abgeschlossen am 3. April 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

586. Band

Benzyläther der Ellagsäure und Hexaoxy-diphensäure

XVI. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt, Hans Voigt*[2]), *Walter Puff*[3])
und *Roland Köster*[4])

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 16. Dezember 1953)

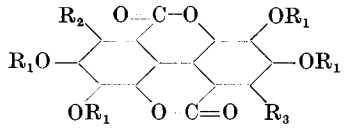
Nachdem sich die Verwendung von Tribenzyl-gallussäure zur Synthese von Oligo-galloyl-glucosen[5]) als sehr vorteilhaft erwiesen hatte, haben wir nun auch einige Benzyläther der Ellagsäure und Hexaoxy-diphensäure dargestellt, die zu Synthesen in der Reihe der Ellagengerbstoffe dienen können.

Wenn Ellagsäure mit Benzylchlorid und wäßrigem Alkali erhitzt wird, entsteht nicht die erwartete Tetrabenzyl-ellagsäure (I), sondern eine schön kristallisierte, prächtig rote Verbindung vom Schmp. 214—215°[2]), über die später berichtet werden soll. Sehr glatt und mit vorzüglicher Ausbeute gelingt die Darstellung der Tetrabenzyl-ellagsäure (I) indessen mit Phenyl-diazomethan in petrolätherischer Suspension[6]).

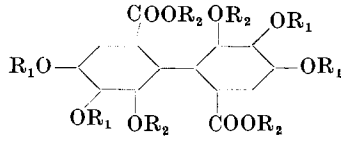
[1]) XV. Mitteilung: Liebigs Ann. Chem. **578**, 31 (1952).
[2]) Dissertation, Heidelberg 1950.
[3]) Dissertation, Heidelberg 1952.
[4]) Dissertation, Heidelberg 1951.
[5]) O. Th. Schmidt u. A. Schach, Liebigs Ann. Chem. **571**, 29 (1951).
[6]) Erst nach Abschluß unserer Versuche (1950) wurde uns bekannt, daß Phenyldiazomethan schon von R. A. Baxter, G. R. Ramage u. J. A. Timson (J. chem. Soc. [London] **1949**, Suppl. 30) zur Benzylierung verwendet worden ist.

Billiger und schneller, wenn auch mit geringerer Ausbeute (64%), kann man Ellagsäure nach einem von R. O. Clinton und T. A. Geissman[7]) für die Benzylierung von Gallussäure angegebenen Verfahren dadurch in Tetrabenzyl-ellagsäure überführen, daß man sie mit Benzylchlorid in Acetophenon in Gegenwart von Kaliumcarbonat einige Stunden auf 140° erhitzt. Eine kleine Menge von Kaliumjodid begünstigt die Reaktion beträchtlich.

Tetrabenzyl-ellagsäure ist farblos; am Licht färbt sie sich allmählich hellgelb. Durch katalytische Hydrierung oder durch Hydrolyse mit Eisessig-Salzsäure wird sie entbenzyliert und in Ellagsäure zurückverwandelt. In überschüssiger, wäßriger Natronlauge löst sich die Verbindung nicht. Dagegen verbraucht ihre Lösung in Pyridin 4 (Phenolphthalein), in Dioxan 2 Äquivalente Natronlauge (Bromthymolblau). Aus der neutralisierten Lösung in Dioxan wird durch Ansäuern bei 0° die 2,2′-Dioxy-3,4,3′4,′-tetrabenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (II) erhalten, die auch farblos, aber wesentlich leichter löslich ist als I. Die Dicarbonsäure schmilzt wie I bei 266°, vermutlich nach vorheriger Umwandlung in das Dilacton. Sie verbraucht mit wäßriger n/10-NaOH oder in Pyridin oder Tetrahydrofuran 2 Äquivalente Lauge. Mit Diazomethan wird der 2,2′-Dimethoxy-3,4,3′,4′-tetrabenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure-idmethylester (III) erhalten. Die Dicarbonsäure II wird durch mehrstündiges Kochen ihrer Lösungen in Pyridin, Tetrahydrofuran oder



I: $R_1 = C_7H_7$; $R_2 = R_3 = H$
IV: $R_1 = R_2 = C_7H_7$; $R_3 = H$
V: $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = C_7H_7$
VI: $R_1 = CH_3$; $R_2 = C_7H_7$; $R_3 = H$



II: $R_1 = C_7H_7$; $R_2 = H$
III: $R_1 = C_7H_7$; $R_2 = CH_3$

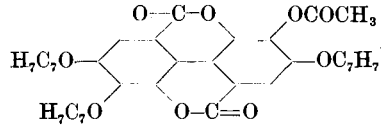
Aceton oder durch längeres Stehenlassen der angesäuerten Lösungen in das Dilacton I übergeführt. Das Monokalium- und das Mononatriumsalz von II sind kristallisiert erhalten worden. Diese Salze zeigen ähnliche Löslichkeiten wie die Säure; in Methanol sind

[7]) J. Amer. chem. Soc. **65**, 85 (1943).

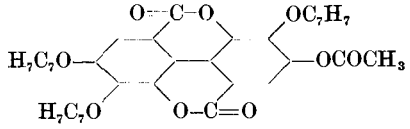
sie etwas leichter löslich, in Äther und Wasser unlöslich. Es gelingt nicht, das Monokaliumsalz durch einseitigen Lactonschluß in das Monokaliumsalz eines Monolactons umzuwandeln.

Als Nebenprodukt bei der Benzylierung der Ellagsäure mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat entsteht eine Mono-C-benzyl-tetra-O-benzyl-ellagsäure (IV), von der aus die 5-C-Benzyl-ellagsäure (V) und die 5-C-Benzyl-tetramethyl-ellagsäure (VI) dargestellt wurden. Die zweifach, in 5- und 5′-Stellung kernbenzylierte Verbindung wurde unter den Reaktionsprodukten nicht beobachtet.

Kernbenzylierung wird vermieden und die Ausbeute an I etwas erhöht, wenn das Tetraacetat der Ellagsäure mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in Acetophenon umgesetzt wird. (Bei dieser Reaktion entsteht kein Wasser!) Doch erfordert die Darstellung und Reinigung der Tetraacetyl-ellagsäure soviel Zeit und Material, daß es praktischer ist, Ellagsäure selbst zu benzylieren. Die Benzylierung des Acetats verläuft langsamer. Bei einer unvollständigen Benzylierung erhielten wir eine Monoacetyl-tribenzyl-ellagsäure (VII oder VIII), die für synthetische Zwecke u. U. von Bedeutung werden kann.



VII

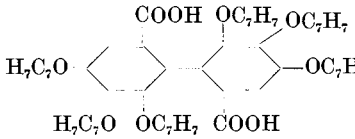


VIII

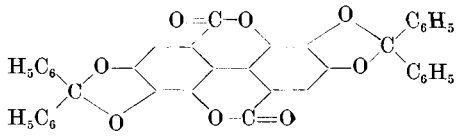
Tetrabenzyl-ellagsäure kann durch die Einwirkung von Benzylchlorid und gepulvertem Ätzkali unter doppelter Lactonöffnung weiter benzyliert werden zur 2,3,4,2′,3′,4′-Hexabenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (IX). Das doppelte Säurechlorid ist gegen Hydrolyse verhältnismäßig stabil, spaltet aber beim Erhitzen über den Schmelzpunkt Benzylchlorid ab und geht in Tetrabenzyl-ellagsäure (I) über.

Zur 3,4,3′,4′-Tetraoxy-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (XIV) schließlich gelangt man auf folgende Weise: Ellagsäure wird mit Diphenyl-dichlor-methan erhitzt, wobei unter lebhafter Chlorwasserstoffentwicklung in quantitativer Ausbeute Bis-(diphenyl-methylen-dioxy)-ellagsäure (X) entsteht. Die Verbindung läßt sich mit Benzylchlorid und gepulvertem Ätzkali in heftiger Reaktion in den Dibenzylester der 3,4,3′,4′-Bis-(diphenyl-methylen-dioxy)-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (XI) umwandeln.

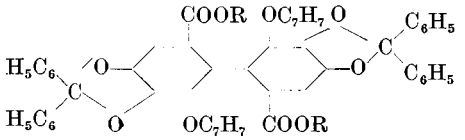
Es war von Interesse festzustellen, ob auch die Benzhydryliden-Gruppe ($>C<^{C_6H_5}_{C_6H_5}$), ähnlich wie die Benzyläther, Benzylester, Benzal-



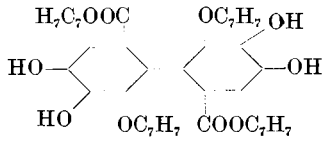
IX



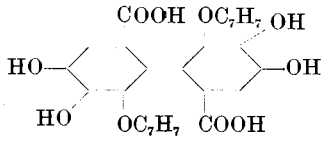
X



XI: R = C_7H_7
XIII: R = H



XII



XIV

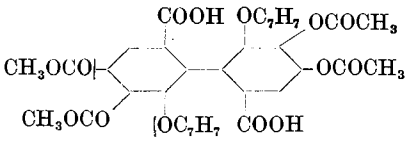
verbindungen und Trityläther[8]) hydrogenolytisch abgespalten würde. Dies ist der Fall. Aus Verbindung XI entstehen in Eisessig mit Wasserstoff und Palladium Ellagsäure und Hexaoxy-diphensäure.

Wird Verb. XI mit 80-proc. Essigsäure hydrolysiert, so erhält man 3,4,3′,4′-Tetraoxy-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-carbonsäure-dibenzylester (XII), ohne daß die Estergruppen verseift werden. Die Verbindung färbt Eisenchlorid blau. Bei der alkalischen Verseifung von XI wird die freie 3,4,3′,4′-Bis-(diphenyl-methylen-dioxy)-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (XIII) erhalten. Durch fünfstündiges Erhitzen mit 80-proc. Essigsäure werden aus Verb. XIII nun die beiden Benzhydryliden-Gruppen als Benzophenon abgespalten. Es resultiert 3,4,3′,4′-Tetraoxy-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (XIV). Die Verbindung färbt Eisenchlorid blau

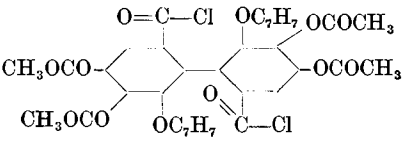
[8]) G. A. Howard, B. Lythgoe u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1052.

und gibt eine positive Reaktion nach Griessmayer-Reichel[9]) mit einer mehr rotbraunen Farbe (Ellagsäure blutrot). In Alkali-carbonat oder -hydrocarbonat-lösung löst sie sich farblos, in Alkalien oder Ammoniak gelb.

Da die Verb. XIV sich in Thionylchlorid auch auf Zusatz von Benzol nicht löst, wurde sie in ihr Tetraacetat (XV) umgewandelt und daraus das 3,4,3′,4′-Tetraacetoxy-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure-dichlorid (XVI) dargestellt. Auch dieses Säurechlorid



XV



XVI

spaltet beim Erhitzen auf höhere Temperatur, ähnlich wie das Hexabenzoxy-diphensäure-chlorid, Benzylchlorid ab und geht in Tetraacetyl-ellagsäure über.

Dem Bundeswirtschaftsministerium danken wir aufrichtig für die Gewährung von ECA-Mitteln, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung einer Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

Die verwendete Ellagsäure wurde nach J. Herzig, J. Polak u. M. v. Bronneck[10]) oder nach H. Erdtman[11]) aus Gallussäure-methylester dargestellt oder aus Myrobalanen-Extrakt gewonnen und über die Pyridin-verbindung gereinigt[12]).

I. Tetrabenzyl-ellagsäure (I)

a) Darstellung mit Phenyl-diazomethan (Voigt)

Das Phenyl-diazomethan stellten wir nach den Angaben von H. Staudinger u. A. Gaule[13]) aus Benzal-hydrazin und Quecksilberoxyd dar.

Zu 15 g Ellagsäure wird die Lösung von etwa 40 g Phenyl-diazomethan etwa 8 Mole; aus 54 g Benzalhydrazin) in 300 ccm Petroläther gegeben. Es setzt

[9]) Liebigs Ann. Chem. **550**, 152 (1942).
[10]) Mh. Chem. **29**, 278 (1908).
[11]) Svensk kem. Tidskr. **47**, 223 (1935).
[12]) A. Kurmeier, Collegium [Darmstadt] **686**, 273 (1927).
[13]) Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1906 (1916).

sofort lebhafte Stickstoff-Entwicklung ein. Nun wird so lange mechanisch gerührt, bis — nach 2—3 Tagen — die Reaktion beendet ist. Die ursprünglich tiefrote Farbe ist dabei heller geworden, doch soll am Ende noch unverbrauchtes Phenyldiazomethan vorhanden sein. Sowohl die Ellagsäure wie die Tetrabenzyl-ellagsäure sind in Petroläther praktisch unlöslich. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und darf keine Eisenchloridreaktion mehr zeigen. Es wird so lange mit Äther gewaschen, bis dieser farblos abläuft. Die rohe Ausbeute beträgt 29 g (100% d. Th.). Zur Reinigung wird mehrfach aus Dioxan umkristallisiert, bis der Schmp. bei 267° konstant ist.

Tetrabenzyl-ellagsäure kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln oder Prismen. Sie ist unlöslich in Wasser, wäßrigen Alkalien, Äther und Petroläther. Alkohol, Aceton, Chloroform und Benzol lösen in der Kälte sehr schwer, in der Hitze schwer. Ebenso verhält sich Tetrahydrofuran, löst aber heiß reichlicher. Dioxan, Acetophenon und Pyridin lösen in der Kälte schwer, in der Hitze ziemlich leicht.

$C_{42}H_{30}O_8$ (662,7)	Ber. C 76,12	H 4,56
	Gef. » 75,92	» 4,76

Bei der Titration in Pyridin werden gegen Phenolphthalein 4 Äquivalente, in Dioxan gegen Bromthymolblau 2 Äquivalente wäßriger n/10-NaOH verbraucht.

b) Darstellung mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat (Puff)

Man verwendet einen Schliffkolben (750 ccm) mit einem KPG-Rühraufsatz, in welchen seitlich ein nach oben gebogenes Einfüllrohr mündet, das mit einem Stopfen verschlossen wird, und der ein kurzes Gasableitungsrohr trägt, welches mit einem $CaCl_2$-Rohr und einer Waschflasche als Blasenzähler verbunden ist.

Der Kolben wird mit 25 g roher, bei 140° getrockneter Ellagsäure, 95 g ausgeglühtem Kaliumcarbonat, 5 g Kaliumjodid, 370 ccm Acetophenon und 95 g frisch destill. Benzylchlorid beschickt. Unter dauerndem, kräftigem Rühren wird das Reaktionsgemisch auf 135—140° gebracht und bis zum Nachlassen der CO_2-Entwicklung (9—14 Stunden) auf dieser Temperatur gehalten. Die Ellagsäure geht im Verlauf der Reaktion langsam in Lösung; diese wird tief rotbraun. Am Ende wird kurz auf 170° erhitzt und rasch abgesaugt. Der Rückstand, bestehend aus KCl, K_2CO_3 und nicht umgesetzter Ellagsäure, wird noch einmal mit frischem Acetophenon heiß ausgezogen. Nach kurzer Zeit kristallisiert die Tetrabenzyl-ellagsäure in langen Nadeln aus. Sie wird abgesaugt, mit siedendem Benzol digeriert, erneut abgesaugt, mit Äther, Methanol und Wasser nahezu farblos gewaschen und bei 80° getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Acetophenon oder Dioxan schmilzt sie konstant bei 267°. Die Ausbeute beträgt 35 g, 64% d. Th. Analyse und Mischschmp. erwiesen die Identität mit der durch Phenyl-diazomethan dargestellten Verbindung.

c) Benzylierung der Tetraacetyl-ellagsäure (Köster)

1. Tetrabenzyl-ellagsäure

3 g Tetraacetyl-ellagsäure wurden in 50 ccm Acetophenon und 10 ccm Benzylchlorid unter Zusatz von 5 g K_2CO_3 20 Stunden bei 120° gerührt. Die Aufarbeitung wie im vorstehenden Versuch ergab 2,9 g, 69% d. Th. Tetrabenzyl-ellagsäure vom Schmp. 267°.

2. Monoacetyl-tribenzyl-ellagsäure (VII oder VIII)

Der Versuch wurde wie unter 1. angesetzt, aber nach 15 Stunden abgebrochen. Nach Erkalten wurde mit Äther verdünnt, abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Der ungelöste Rückstand enthielt 2 g Tetrabenzyl-ellagsäure, die nach

Herauslösen der Salze mit Wasser aus Dioxan umkristallisiert bei 267° schmolz. Aus der organischen Lösung kristallisierten nach einiger Zeit 800 mg einer voluminösen Substanz aus, die bei 220° schmolz. Aus dem Filtrat wurden durch Eindampfen i. V. und Aufnehmen des Rückstandes in Äther weitere 300 mg derselben Substanz gewonnen. Beide Mengen wurden mit Äther nahezu farblos gewaschen, dann 2-mal aus Eisessig umkristallisiert. Gesamtausbeute 1,05 g, 26% d. Th.

Die Verbindung bildet farblose Nadeln, die bei 227—228° schmelzen. Sie ist in Wasser und Äthanol unlöslich, in Äther schwer löslich. Benzol löst in der Wärme schwer, Cyclohexan sehr schwer. Chloroform, Tetrahydrofuran und Aceton lösen in der Wärme etwas besser.

$C_{37}H_{26}O_8$ (614,6)	Ber.	C 72,14	H 4,26	$COCH_3$ 7,04
	Gef.	» 71,96	» 4,41	» 7,03

d) Entbenzylierung der Tetrabenzyl-ellagsäure (Voigt)

1. Durch katalytische Hydrierung. 270 mg Tetrabenzyl-ellagsäure nahmen bei der Hydrierung in 160 ccm Tetrahydrofuran mit 0,5 g Palladium-Tierkohle (5-proc.) in 5 Stunden 36,9 ccm (ber. für 4 Benzylgruppen 37,1 ccm) Wasserstoff auf. Die entstandene Ellagsäure ließ sich nicht von der Tierkohle eluieren.

2. Durch Hydrolyse. 154 mg Tetrabenzyl-ellagsäure wurden durch Kochen in 300—400 ccm Eisessig klar gelöst. Nach Abkühlen auf 60° wurden 150 ccm konz. Salzsäure zugesetzt. Bereits bei Zugabe der ersten Anteile Salzsäure entstand eine Trübung, bei weiterem Zusatz eine Fällung. Nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad erfolgte klare Auflösung, aus welcher nach Verdünnen mit Wasser und Aufbewahren über Nacht 62 mg, 90% d. Th., Ellagsäure in feinen Nadeln auskristallisierten. Sie wurden aus Methanol umkristallisiert und bei 120° getrocknet.

$C_{14}H_6O_8$ (302,2)	Ber.	C 55,62	H 1,99
	Gef.	» 55,79	» 2,12

II. 2,2'-Dioxy-3,4,3',4'-tetrabenzoxy-diphenyl-6,6'-dicarbonsäure (II, Voigt)

2 g Tetrabenzyl-ellagsäure werden in 200 ccm Dioxan heiß gelöst. Man läßt möglichst weit abkühlen, ohne daß Kristallisation eintritt, und fügt unter Schütteln 45 ccm 1n-alkohol. Kalilauge zu. Die entstehende gelbe Trübung wird durch Zusatz von etwa dem gleichen Volumen Wasser in Lösung gebracht. Die filtrierte Lösung wird bei 0° unter Rühren mit konz. Salzsäure angesäuert. Es entsteht eine milchige Trübung, die nach weiterem Wasser-zusatz und Schütteln als feinkristallisierter Niederschlag abgeschieden wird. Es wird abgesaugt und in wenig 1n-NaOH gelöst, wobei braune Anteile ungelöst bleiben. Nach Filtrieren wird wieder mit Salzsäure gefällt. Das farblose Produkt wird mit viel Wasser gewaschen, getrocknet und in heißem Methanol gelöst, wobei Kochen zu vermeiden ist, da sich sonst das Dilacton I zurückbildet. Nach Erkalten scheidet sich die Dicarbonsäure in schönen, farblosen Prismen vom Schmp. 267° aus. Ausbeute 1 g, 47% d. Th. In Wasser ist die Verbindung unlöslich, wäßriges Alkali löst sie gut. Tetrahydrofuran und Aceton lösen bereits in der Kälte gut, Pyridin Dioxan und Methanol erst in der Wärme. Äther und Benzol lösen auch heiß schwer. Zur Reinigung kann die Dicarbonsäure auch in wenig Tetrahydrofuran oder Aceton gelöst und mit viel Äther oder durch Einengen i. V. wieder zur Kristallisation gebracht werden. Zur Analyse wurde i. V. über P_2O_5 bei 80° getrocknet.

$C_{42}H_{34}O_{10}$ (698,7)	Ber.	C 72,19	H 4,99	COOH 2,00
	Gef.	» 72,21,72,31	» 4,99, 5,04	» 2,03
				(in Tetrahydrofuran)

2,2'-Dimethoxy-3,4,3',4'-tetrabenzoxy-diphenyl-6,6'-dicarbonsäure-dimethylester (III)

Aus vorstehender Verbindung mit Diazomethan, farblose, glänzende Blättchen (aus Methanol oder Cyclohexan), Schmp. 120,5°[14]; kalt löslich in Dioxan, Dimethylformamid, Benzol, Aceton, Essigester, Äther und Eisessig; heiß löslich in Methanol, Cyclohexan, Butanol und Dibutyläther, sehr wenig löslich in Petroläther und unlöslich in Wasser.

$C_{46}H_{42}O_{10}$ (754,8)	Ber.	C 73,19	H 5,61	OCH_3 16,45
	Gef.	» 73,47	» 5,88	» 16,76

Monokalium-salz. 0,346 g Dicarbonsäure II wurden in 50 ccm Tetrahydrofuran in der Kälte gelöst und unter Umschütteln mit 4,7 ccm n/10-alkoholischer KOH (1 Äquival.) versetzt. Durch Zusatz von Äther wurde das Kalium-salz quantitativ gefällt. Nach Stehen über Nacht wurde abgesaugt, das trockene Salz in kaltem, abs. Methanol gelöst, filtriert und die Lösung i. V. bis zur kräftigen Kristallisation eingeengt. Das Salz bildet schöne, farblose Prismen, die abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol und Äther gewaschen und bei 80° getrocknet wurden. Ausbeute 310 mg, 85% d. Th.

Das Salz ist sehr hygroskopisch und färbt sich beim Lagern am Licht gelblich. Es ist in Wasser und Äther unlöslich. Methanol, Tetrahydrofuran und wäßrige Alkalien lösen in der Kälte gut. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

$C_{42}H_{33}O_{10}K$ (736,8)	Ber.	C 68,46	H 4,51	K 5,30
	Gef.	» 68,46	» 4,59	» 5,32

In analoger Weise wurde ein Mononatrium-salz dargestellt.

Überführung der Dicarbonsäure (II) in Tetrabenzyl-ellagsäure (I)

1. Die Lösung der Dicarbonsäure in Tetrahydrofuran wird unter Zusatz von ein wenig Wasser einige Stunden gekocht. Sobald die Lactonringe geschlossen sind, was durch Zusatz von etwas Säure beschleunigt wird, kristallisiert die Tetrabenzyl-ellagsäure aus.

2. Beim Einengen einer Lösung der Dicarbonsäure (II) in Pyridin nach Zusatz von 1 Äquivalent NaOH auf dem Wasserbad kristallisiert beim Erkalten die in Alkali unlösliche Tetrabenzyl-ellagsäure aus.

III. C-Benzyl-ellagsäure (V, Puff)

a) Mono-C-benzyl-tetra-O-benzyl-ellagsäure (IV)

Die unter I, b) bei der Darstellung der Tetrabenzyl-ellagsäure verbliebene Acetophenon-Mutterlauge hinterläßt beim Eindampfen i. V. einen Rückstand, der nach Waschen mit Äther, Methanol und Wasser aus etwa 14 g eines schwach gelb gefärbten Produktes besteht, das noch mit Tetrabenzyl-ellagsäure verunreinigt ist. Die Abtrennung gelingt durch Umkristallisation aus Benzol, worin die Tetrabenzyl-ellagsäure unlöslich ist. Das Rohprodukt wird 4-mal aus Benzol und einmal aus Dioxan umkristallisiert.

IV bildet feine Nadeln und Prismen, die bei 196° schmelzen. Sie löst sich in der Hitze gut in Aceton, Acetophenon, Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin und

[14]) Korrigiert, Schmelzpunktsmikroskop „Monoskop Bock".

Benzol, in der Kälte weniger. Methanol und Äthanol lösen auch in der Hitze schwer. In Wasser, wäßrigen Alkalien, Äther und Petroläther ist die Verbindung unlöslich. Zur Analyse wurde bei 100°/0,8 getrocknet.

$C_{49}H_{36}O_8$ (752,8)	Ber.	C 78,18	H 4,82
	Gef.	» 78,22	» 4,94

b) Mono-C-Benzyl-ellagsäure (V)

1.) 1 g der vorigen Verbindung wird in 150 ccm Eisessig in der Hitze gelöst. Nach Abkühlen auf 65° werden 75 ccm konz. Salzsäure zugefügt und 7 Stunden unter häufigem Umschütteln bei dieser Temperatur gehalten. Nach Erkalten wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Essigester oder Methanol (unter Zusatz von etwas Wasser) umkristallisiert. Ausbeute 0,4 g, 77% d. Th.

2.) 5 g der Verb. IV werden in 80 ccm Methanol aufgeschlämmt und nach Zusatz von 0,5 g $Pd/BaSO_4$ hydriert. Zu Beginn wird schwach erwärmt. Mit der Zeit geht die Verbindung in Lösung. Nach 20 Stunden ist die Hydrierung beendet und die C-Benzyl-ellagsäure ausgefallen. Die Wasserstoff-Aufnahme betrug 680 ccm (unkorr.), ber. für 4 Benzylgruppen 595 ccm. Die hydrierte Verbindung wird durch Erhitzen und Zugabe von mehr Methanol und wenig Wasser in Lösung gebracht und vom Katalysator filtriert. Auf Zusatz von mehr Wasser fällt sie wieder aus und wird wie oben umkristallisiert. Ausbeute 2,5 g, 96% d. Th.

Die Säure V bildet Nadeln von schwacher, grünstichig gelber Farbe. Die Eisenchlorid-Färbung (in Methanol) ist intensiv blau. Die Reaktion nach Griessmayer-Reichel[9]) ist positiv wie bei Ellagsäure. Beim Erhitzen wird die Substanz bei etwa 300° braun und verkohlt langsam. Sie ist unlöslich in Chloroform, Cyclohexan, Äther, Benzol und Wasser. In wäßrigen Alkalien geht sie mit intensiv gelber Farbe in Lösung. Pyridin, Essigester und Aceton lösen in der Hitze gut. In Methanol und Äthanol geht sie in der Wärme unter Zugabe von etwas Wasser in Lösung und kann durch mehr Wasser wieder ausgefällt werden.

$C_{21}H_{12}O_8$ (392,3)	Ber.	C 64,29	H 3,08
	Gef.	» 64,29	» 3,47

Tetramethyl-mono-C-benzyl-ellagsäure (VI), durch 2-malige Behandlung der acetonischen Lösung mit Diazomethan erhalten, bildet sehr schwach gelbe Nadeln, die bei 273—275° nach Braunfärbung und Sintern (270°) schmelzen. Die Verbindung ist in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol, Eisessig und Äther unlöslich, in Tetrahydrofuran, Dioxan und heißem Butanol löslich. Zum Umkristallisieren eignen sich Butanol oder Tetrahydrofuran/Äthanol.

$C_{25}H_{20}O_8$ (448,2)	Ber.	C 66,00	H 4,50
	Gef.	» 66,06	» 4,29

IV. 2,3,4,2',3',4'-Hexabenzoxy-diphenyl-6,6'-dicarbonsäure (IX, Puff)

Es wurde die bei der Darstellung der Tetrabenzyl-ellagsäure (Ziffer I, b) beschriebene Apparatur, jedoch ohne Blasenzähler, verwendet.

30 g Tetrabenzyl-ellagsäure, 70 g fein gepulvertes Kaliumhydroxyd und 250 ccm Benzylchlorid werden unter dauerndem, kräftigem Rühren langsam auf 145° erhitzt. Bei etwa 125° geht die Tetrabenzyl-ellagsäure ziemlich plötzlich unter erheblicher Wärmeentwicklung orangerot in Lösung (Vorsicht! Aufschäumen wird durch Drosseln der Temperatur und des Rührens vermieden).

Anschließend wird noch 15 Min. auf 145° gehalten. Die ganze Reaktion erfordert etwa 45 Min. Nach Erkalten wird mit Chloroform verdünnt und im Scheidetrichter 2—3-mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat) wird das Chloroform auf dem Wasserbad und die Hauptmenge des Benzylchlorids i. V. abdestilliert. Der zurückbleibende Sirup wird zur Verseifung des entstandenen Benzylesters in 250 ccm Aceton gelöst und mit einer Lösung von 45 g KOH in Methanol, dem einige ccm Wasser zugesetzt werden, 2—3 Stunden unter Rückflußkühlung im Wasserbad erhitzt. Darauf wird das Aceton-Methanol-Gemisch zu etwa $^2/_3$ abdestilliert. Sodann wird unter Kühlung mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und gut durchgeschüttelt. Die abgeschiedene ölige Schicht wird in Chloroform aufgenommen, gut mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Chloroforms wird zur Entfernung des Benzylalkohols noch kurze Zeit i. V. auf 170° erhitzt. Der verbleibende Sirup wird unter viel Petroläther verrührt, bis er fest ist. (Es kann vorkommen, daß die Hexabenzoxy-diphensäure nicht auskristallisiert. Dann liegt noch teilweise das Kaliumsalz der Säure vor, das nicht vollständig zerlegt ist. Man nimmt dann in Aceton auf und säuert unter Rückflußkühlung tropfenweise mit konz. Salzsäure an, filtriert, dampft ein und behandelt wie oben.)

Die Hexabenzoxy-diphensäure kristallisiert in schönen, länglichen Prismen, ist jedoch hartnäckig mit einer gelb-orangen Färbung behaftet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt nach Abgießen des Petroläthers einige Male mit je 35 ccm Dipropyläther ausgekocht, dann aus etwa 60 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 25 g 62% d. Th. Die Säure ist farblos und schmilzt bei 187°. Sie löst sich sehr gut in Chloroform, gut in Aceton, Essigester und Pyridin, in der Hitze gut in Methanol, Äthanol, Eisessig und Benzol und verhältnismäßig schwer in warmem Äther und heißem Dipropyläther. In Cyclohexan, Petroläther, Wasser und wäßrigen Alkalien ist sie unlöslich. Zum Umkristallisieren eignen sich am besten Methanol und Äthanol sowie — für geringe Mengen — Dipropyläther, doch schmilzt die aus diesem Lösungsmittel umkristallisierte Säure bei 187° erst nach vorherigem Sintern bei 174°, weil sie hartnäckig Dipropyläther zurückhält. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert und bei 100°/0,8 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{56}H_{46}O_{10}$ (878,9)	Ber.	C 76,52	H 5,28	COOH 2,00	
	Gef.	» 76,65	» 5,48	»	2,09 (in Tetrahydrofuran)
					2,01 (in Äthanol)

Monokalium-salz. 1,55 g Säure werden in 100 ccm warmem Äther gelöst und unter Rühren langsam mit 17,64 ccm n/10-methanolischer Kalilauge versetzt. Das Monokaliumsalz fällt sofort in feinen Nadeln sehr voluminös aus. Es wird abgesaugt und kurz mit Äther und Wasser gewaschen. Es löst sich in der Kälte gut in Aceton, in Methanol erst in der Hitze. In Äther ist es unlöslich. Zur Analyse wurde bei 45°/0,6 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{56}H_{45}O_{10}K$ (917,0) Ber. K 4,26 Gef. K 4,34

Entbenzylierung. 0,7 g Hexabenzoxy-diphensäure wurden in 100 ccm Eisessig heiß gelöst. Bei 65° wurden nach und nach 50 ccm konz. Salzsäure zugesetzt, dann einige Stunden bei dieser Temperatur gelassen. Nach einer Stunde schon beginnt die Abscheidung der Ellagsäure, die durch die Griessmayer-Reichel-Reaktion[9]), die Eisenchlorid-Färbung und die C,H-Analyse identifiziert wurde. Ausbeute 0,2 g, 84% d. Th.

Hexabenzoxy-diphensäure-dichlorid. 3,6 g Hexabenzoxy-diphensäure werden in 60 ccm abs. Benzol und 60 ccm Thionylchlorid, das über Leinöl destilliert war[15]),

[15]) H. Meyer u. K. Schlegel, Mh. Chem. **34**, 569 (1913).

eine Stunde unter Rückflußkühlung und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach etwa $^1/_2$ Stunde ist die Gasentwicklung beendet. Ist nach dem Erkalten ein Niederschlag (Tetrabenzyl-ellagsäure) entstanden, so ist es vorteilhaft, ihn vor der weiteren Aufarbeitung abzutrennen. Anschließend wird i. V. bei 40° eingedampft und das Thionylchlorid restlos entfernt. Der Rückstand wird in wenig Benzol in der Wärme aufgenommen; gegebenenfalls wird hier noch einmal etwas Tetrabenzyl-ellagsäure abgetrennt. Aus der benzolischen Lösung kristallisiert das Säurechlorid auf Zusatz von tiefsiedendem Petroläther bald aus. Zum Umkristallisieren eignen sich Benzol/Petroläther oder Dipropyläther.

Das Säurechlorid bildet schöne, farblose Rhomben, die bei 143,5° schmelzen. Bei weiterem Erhitzen trübt sich die klare Schmelze wieder und erstarrt schließlich. Das Schmelzpunktsröhrchen beschlägt sich dabei mit einer Flüssigkeit (Benzylchlorid) und der Rückstand schmilzt erneut bei 250—253°. Die Ausbeute beträgt 2,5 g, 67% d. Th. Die Verbindung löst sich schon in der Kälte sehr gut in Chloroform und Benzol, während Dipropyläther und Cyclohexan erst in der Hitze gut lösen. Zur Analyse wurde 45°/0,6 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{56}H_{44}O_8Cl_2$ (915,8)	Ber.	C 73,44	H 4,84	Cl 7,74
	Gef.	» 73,69	» 5,03	» 8,15

Wird das Dichlorid längere Zeit auf 170° erhitzt, so geht es unter Abspaltung von Benzylchlorid in Tetrabenzyl-ellagsäure über: 100 mg des Dichlorids wurden in einem Reagensglas eine Stunde im Ölbad auf 170° erhitzt. Das festgewordene Reaktionsprodukt schmolz, aus Dioxan umkristallisiert, bei 264° und ergab mit Tetrabenzyl-ellagsäure keine Depression.

V. 3,4,3',4'-Tetraoxy-2,2'-dibenzoxy-diphenyl-6,6'-dicarbonsäure (XIV, Puff)

a) Bis-(diphenyl-methylen-dioxy)-ellagsäure (X)

25 g feingepulverte, wasserfreie Ellagsäure werden mit 120 ccm Diphenyldichlormethan[16]) in einem Erlenmeyer-Kolben mit aufgesetztem Chlorcalcium-Rohr unter häufigem Umschütteln so lange nahe unter den Siedepunkt des Diphenyl-dichlor-methans erhitzt, bis (nach etwa 25 Min.) die HCl-Entwicklung beendet ist.

Die Ellagsäure geht dabei in Form eines dicken Gels in Lösung. Vorteilhaft wird gegen Ende der braune, viskose Brei öfters umgerührt. Nach Erkalten wird mit viel Aceton das restliche, gelöste Acetal ausgefällt, abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Die unumgesetzte Ellagsäure wird mit 2n-KOH herausgewaschen, bis die Waschflüssigkeit nur noch schwach gelb gefärbt ist. Anschließend wird mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Das schwach gelbgefärbte Rohprodukt (50 g, 95% d. Th.) ist zur weiteren Umsetzung genügend rein. Mehrmals aus Acetophenon umkristallisiert, wird die Verbindung völlig farblos. Sie kristallisiert in Rhomben, die keinen Schmelzpunkt haben, aber ab 380° langsam verkohlen. Sie löst sich in der Hitze gut in Acetophenon, Benzophenon, Pyridin und Dimethyl-formamid, etwas schwerer in heißem Dioxan. In Benzol, Xylol, Alkohol, Äther und Tetrahydrofuran ist sie schwer- bzw. unlöslich. Wasser und wäßrige Alkalien lösen sie nicht. Zur Analyse wurde bei 140°/0,8 getrocknet.

$C_{40}H_{22}O_8$ (630,6)	Ber.	C 76,18	H 3,52
	Gef.	» 76,48	» 3,73

[16]) J. F. Norris, R. Thomas u. R. M. Brown, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2959 (1910); M. Gomberg u. R. L. Jickling, J. Amer. chem. Soc. **37**, 2577 (1915).

Durch Lösen in schwach erwärmter konz. Schwefelsäure und Verdünnen mit Wasser wird das Acetal gespalten und die Ellagsäure fällt in feinen Nadeln aus

b) 2,2′-Dibenzoxy-3,4,3′,4′-bis-(diphenyl-methylen-dioxy)-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure-dibenzylester (XI)

Es wird die Apparatur wie bei der Darstellung der Tetrabenzyl-ellagsäure (Ziffer I, b) verwendet, jedoch ohne Blasenzähler.

In einem 1-Liter-Rundkolben wird ein Gemisch von 20 g der vorigen Verbindung (evtl. Rohprodukt), 45 g fein gepulvertem Kaliumhydroxyd und 400 ccm Benzylchlorid unter dauerndem, kräftigem Rühren langsam auf 90—100° erhitzt, 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten, dann eine Stunde auf 100—115° und 2 Stunden auf 120—125° erhitzt. Das Acetal geht hierbei allmählich mit orangeroter Farbe in Lösung. (Die Temperaturen und Zeiten sind genau einzuhalten, sonst schäumt die Reaktionsmischung plötzlich über.) Nach Beendigung der Reaktion wird mit Chloroform verdünnt und mit Wasser alkali-frei gewaschen. Das Chloroform und das Benzylchlorid werden, zuletzt i. V. abdestilliert. Nach einiger Zeit kristallisiert der Rückstand in schönen Prismen, die meist zu Sternen verwachsen sind. Sie werden aus Eisessig, Dipropyläther, Butanol oder Essigester umkristallisiert. Ausbeute 19 g, 59% d. Th. Der Ester ist farblos und schmilzt bei 166°. Er löst sich in der Hitze gut in Aceton, Benzol, Essigester, Eisessig und Butanol, schwer in Äther und Dipropyläther und gar nicht in Cyclohexan und Wasser. Zur Analyse wurde bei 140°/0,6 getrocknet.

$C_{68}H_{50}O_{10}$ (1027,1) Ber. C 79,51 H 4,91
Gef. » 79,51 » 5,04

Bei der katal. Hydrierung mit Pd-Schwarz oder Pd/Tierkohle in Eisessig bei 35° werden unter Aufnahme von 8 Molen H_2 die 4 Benzylgruppen und die beiden Diphenylmethylen-Gruppen abgespalten. Es resultiert Ellagsäure, doch zeigt das Papierchromatogramm auch das Vorliegen von Hexaoxy-diphensäure (vgl. nachstehende Mitteilung) an.

c) 3,4,3′,4′-Tetraoxy-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure-dibenzylester (XII)

3 g der Verb. XI werden in 160 ccm Eisessig durch Erhitzen unter Rückfluß gelöst. Im Verlauf von 2—3 Stunden werden der siedenden Lösung 40 ccm Wasser zugefügt, ohne daß ein bleibender Niederschlag entsteht. Anschließend wird noch 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. V. wird mit gesättigter Lösung von Natrium-hydrocarbonat digeriert, abgegossen, der Ester durch Rühren mit 2n-NaOH herausgelöst und vom Benzophenon abfiltriert. Das gelbe, alkalische Filtrat wird sofort unter Kühlung in halbkonz. Salzsäure eingerührt, wobei der Ester ausfällt. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser und Äther wird aus Eisessig, Methanol oder Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1,5 g, 73% d. Th. Der Ester bildet farblose Nadeln vom Schmp. 242°. Er löst sich in der Hitze in Aceton, Methanol, Äthanol und Eisessig, viel schwerer in Chloroform und Essigester. In Wasser, Benzol, Toluol und Äther ist er unlöslich, löst sich aber in 2n-KOH. Zur Analyse wurde bei 110°/0,8 getrocknet.

$C_{42}H_{34}O_{10}$ (698,7) Ber. C 72,19 H 4,91
Gef. » 72,02 » 4,94

d) 3,4,3′,4′-Bis-(diphenyl-methylen-dioxy)-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (XIII)

32 g des Esters XI (evtl. Rohprodukt) werden zur Verseifung in 200 ccm Aceton gelöst und mit einer Lösung von 28 g KOH in Methanol, dem einige ccm Wasser zugefügt sind, 3—4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend

werden Aceton und Methanol nahezu vollständig abdestilliert. Nach Abkühlen wird mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, gut durchgeschüttelt und mehrmals mit Wasser digeriert. Nach Reiben und Stehen im Kühlschrank wird das abgeschiedene Öl fest. Das Rohprodukt wird aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 22,5 g, 85% d. Th. Die Säure bildet farblose Prismen, die bei 266° schmelzen. Sie löst sich in der Hitze sehr gut in Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin und Chinolin, kristallisiert aber aus diesen Lösungsmitteln nur sehr schlecht aus. Chloroform, Aceton, Essigester, Äthanol, Cyclohexan, Äther und Wasser lösen auch in der Hitze sehr wenig oder gar nicht. Zur Analyse wurde bei 140°/0,6 getrocknet.

$C_{54}H_{38}O_{10}$ (848,8) Ber. C 76,58 H 4,53
Gef. » 76,71 » 4,74

e) 3,4,3′,4′-Tetraoxy-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (XIV)

16 g der vorigen Verbindung werden in 640 ccm Eisessig durch Erhitzen unter Rückfluß gelöst. Zur siedenden Lösung werden im Verlauf von $1^1/_2$ Stunden 160 ccm Wasser gefügt, ohne daß ein bleibender Niederschlag entsteht. Anschließend wird noch weitere 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Sodann wird i. V. weitgehend eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, 2-mal mit Wasser ausgewaschen und die Diphensäure mit überschüssiger, gesättigter Natrium-hydrogencarbonat-lösung ausgeschüttelt. Zur Reinigung wird die Bicarbonat-lösung mit Benzol und Chloroform ausgezogen und dann in überschüssige, halbkonzentrierte Salzsäure eingerührt. Die rohe Säure wird abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Zur Umkristallisation wird das getrocknete Rohprodukt in wenig Essigester gelöst und mit tiefsiedendem Petroläther wieder abgeschieden. Die Säure kann auch aus Methylformiat/Petroläther oder (weniger gut) aus Eisessig umkristallisiert werden. Ausbeute 6 g, 61% d. Th.

Die Säure bildet farblose Kristalle, die nach kurzem vorherigem Sintern bei 232° unter Dunkelfärbung und Zers. schmelzen. Sie löst sich in der Kälte gut in Methanol, Äthanol, Butanol, Pyridin, Tetrahydrofuran, Aceton und Essigester, in der Hitze gut in Eisessig und schwer in Äther. Sie ist unlöslich in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dipropyläther und Benzol. Wasser löst zwar in der Hitze, doch wird die Verbindung bei längerem Erhitzen in Wasser schwerer löslich und kristallisiert auch schlechter wieder aus. Die Säure färbt Eisenchlorid in Wasser oder Methanol blau, Natrium-hydrogencarbonat löst sie farblos, Alkalilauge dagegen auch bei Luftausschluß unter Gelbfärbung, die allmählich in ein dunkles Rotbraun übergeht. Zur Analyse wurde 2-mal aus Wasser umkristallisiert, dann bei 100°/0,6 getrocknet (leichte Graufärbung).

$C_{28}H_{22}O_{10} \cdot {}^1/_2\ H_2O$ (527,5) Ber. C 63,75 H 4,40
Gef. » 63,76 » 4,42

Die aus Essigester/Petroläther und Methylformiat/Petroläther umkristallisierte Säure wurde bei 140°/0,5 getrocknet (ebenfalls leichte Graufärbung).

$C_{28}H_{22}O_{10}$ (518,5) Ber. C 64,87 H 4,28
Gef. » 64,60, 64,44 » 4,68, 4,50
Ber. COOH 2,00 Gef. COOH 2,01 (in wäßrigem Aceton)

f) 3,4,3′,4′-Tetraacetoxy-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure (XV)

10 g der vorigen Verbindung werden in einem Gemisch von 50 ccm abs. Pyridin und 50 ccm Essigsäure-anhydrid 3 Tage bei 40° aufbewahrt. Darauf wird die Lösung in dünnem Strahl in 500 ccm Eiswasser eingerührt und der ausfallende

Niederschlag so lange mit frischem Eiswasser ausgeknetet, bis er fest ist. Er wird abgesaugt und mit Wasser gut ausgewaschen. Aus Äthanol (40 ccm) werden große, farblose Prismen, manchmal auch Sechsecke mit abgeschrägten Kanten erhalten. Ausbeute 8,7 g, 65% d. Th. Das Acetat hält leicht Lösungsmittel fest und sintert dann schon bei etwa 80°. Es wird durch vorsichtiges, stufenweises Erhitzen bis auf 78° bei 0,4 mm getrocknet und schmilzt dann, nach kurzem vorherigen Sintern, bei 147°. Es löst sich leicht in Eisessig, Essigester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton und Chloroform, in der Wärme leicht in Methanol und Äthanol, schwerer in Butanol und Toluol. Unlöslich ist es in Äther, Cyclohexan und Wasser. Bei leichtem Erwärmen löst es sich aber in Natrium-hydrogencarbonat. Zur Analyse wurde aus Toluol und Äthanol umkristallisiert und bei 56°, dann bei 78°/0,6 getrocknet.

$C_{36}H_{30}O_{14}$ (686,6)	Ber.	C 62,96	H 4,41
	Gef.	» 62,49	» 4,90

g) 3,4,3′,4′-Tetraacetoxy-2,2′-dibenzoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure-dichlorid (XVI)

3 g der vorigen Säure werden in 30 ccm abs. Benzol mit 20 ccm gereinigtem Thionylchlorid eine Stunde unter Rückflußkühlung und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Anschließend wird bei 40° i. V. abgedampft und nach Zugabe von 30 ccm Benzol nochmals eingedampft. Der Rückstand wird in wenig warmem Benzol gelöst und mit der doppelten Menge tiefsiedendem Petroläther vermischt. Beim Stehen im Kühlschrank kristallisiert das Säurechlorid in großen, länglichen Prismen aus. Zum Umkristallisieren wird das Rohprodukt in wenig, fast zum Sieden erhitzen Tetrachlorkohlenstoff eingetragen, bis zur Auflösung verrührt, dann abgekühlt. Schließlich wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 1,9 g, 60% d. Th.

Das Säurechlorid schmilzt bei 138—139°; die Schmelze erstarrt bei weiterem Erhitzen auf etwa 200°, um dann bei etwa 330° erneut zu schmelzen. Ebenso wie beim Hexabenzoxy-diphensäure-dichlorid (Ziffer IV) wird hierbei Benzyl-chlorid abgespalten und 2-maliger Lactonschluß zur Tetraacetyl-ellagsäure hervorgerufen. Das Säurechlorid ist in Benzol und Tetrachlorkohlenstoff in der Wärme gut löslich. Äther, Petroläther und Cyclohexan lösen es kaum. Zur Analyse wurde bei 110°/0,3 getrocknet.

$C_{36}H_{28}O_{12}Cl_2$ (723,5)	Ber.	C 59,76	H 3,90	Cl 9,80
	Gef.	» 60,14	» 4,06	» 10,15

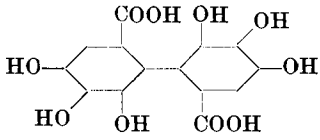
Racemische und optisch aktive 2,3,4,2',3',4'-Hexaoxy-diphenyl-6,6'-dicarbonsäure. XVII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Kurt Demmler*[2])

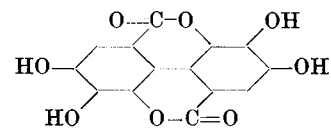
(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingegangen am 16. Dezember 1953)

Hexaoxy-diphensäure (I) ist bisher nicht beschrieben worden; dagegen kennt man Ellagsäure (II) schon sehr lange. Die Feststellung, daß in den Ellagengerbstoffen Chebulagsäure und Corilagin nicht die Ellagsäure, sondern die Hexaoxy-diphensäure gebunden ist[3]), hat das Interesse an dieser Säure stark in den Vordergrund gerückt. Es erschien wünschenswert, sie darzustellen, vielleicht auch ihre optisch-



I



II

aktiven Formen zu erhalten und ihre Eigenschaften, insbesondere ihre Stabilität im Hinblick auf ihren Übergang in Ellagsäure, wie auch in sterischer Hinsicht zu studieren.

Es besteht wohl kaum eine Aussicht, Hexaoxy-diphensäure direkt aus Ellagsäure durch Lactonöffnung darzustellen. Wenn man aber aus der in der voranstehenden Abhandlung beschriebenen Hexabenzoxy-diphensäure die Benzylgruppen durch Hydrierung abspaltet, so muß man zur Hexaoxy-diphensäure kommen. Diese Reaktion läßt sich in abs. methanolischer Lösung durchführen. Manchmal scheidet sich schon während der Hydrierung Ellagsäure aus, manchmal aber auch erst nach Stunden, Tagen oder sogar Wochen. Am besten unterläuft man die Ellagsäurebildung dadurch, daß man die hydrierte Lösung sofort bei tiefer Temperatur zur Trockene dampft. Man kann dann die Hexaoxy-diphensäure durch Auflösen in Aceton von evtl. vorhandener Ellagsäure abtrennen und durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation bringen.

---

[1]) XVI. Mitteilung: Liebigs Ann. Chem. **586**, 165 (1954).

[2]) Dissertation, Heidelberg 1952.

[3]) O. Th. Schmidt, F. Blinn u. R. Lademann, Liebigs Ann. Chem. **576**, 75 (1952).

Hexaoxy-diphensäure ist rein weiß und besitzt keinen Schmelzpunkt. Beim Erhitzen geht sie, je nach Temperatur schneller oder langsamer (vgl. unten) in Ellagsäure über. Da die Bruttoformeln der Hexaoxy-diphensäure $C_{14}H_{10}O_{10}$ und Ellagsäure $C_{14}H_6O_8$, $2H_2O$ gleich sind, und diese erst beim Erhitzen über 120° wasserfrei wird, haben wir die Konstitution der Hexaoxy-diphensäure dadurch sichergestellt, daß wir sie mit Diazomethan methylierten und — nach Verseifen des Dimethylesters — zur Hexamethoxy-diphensäure[4]) gelangten.

Hexaoxy-diphensäure unterscheidet sich von Ellagsäure durch ihre gute Löslichkeit in Methanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Wasser oder Aceton, wobei die vollständige Löslichkeit in Aceton das sicherste und schnellste Kriterium für die Freiheit von Ellagsäure ist, da Ellagsäure in diesem Lösungsmittel ganz unlöslich ist. Sehr scharf unterscheiden sich die beiden Verbindungen im Papierchromatogramm. Mit dem Gemisch Butanol/Eisessig/Wasser/Glykol[5]) hat Hexaoxy-diphensäure einen R_f-Wert von 0,30, während Ellagsäure nicht wandert.

Wie oben ausgeführt, ist die Hexaoxy-diphensäure in methanolischer Lösung unbeständig, wenn auch über die Geschwindigkeit ihres Übergangs in Ellagsäure keine reproduzierbaren Angaben gemacht werden können. Wird aber eine methanolische Lösung auf 50° erwärmt, so ist nach einer Stunde, beim Kochen schon nach 5 Min. eine Abscheidung von Ellagsäure zu beobachten. Zusatz von Mineralsäuren beschleunigt die Abscheidung stark. (Bemerkenswerterweise zeigen aber Papierchromatogramme von reiner Hexaoxy-diphensäure keinen Ellagsäurefleck auf der Startlinie, obgleich das Chromatographier-Gemisch Eisessig enthält.) Auch durch Zusatz von Wasser wird die Ellagsäurebildung beschleunigt. Wird die methanolische Lösung der Hexaoxy-diphensäure mit viel Wasser vermischt, so trübt sie sich nach 1 bis 2 Min. und nach etwa einer weiteren Minute kristallisiert Ellagsäure aus. In der wäßrig-methanolischen Lösung läßt sich aber noch nach Tagen Hexaoxy-diphensäure nachweisen. Andererseits gelingt es aber nicht, von Ellagsäure aus, etwa durch tagelanges Schütteln mit Methanol und Wasser, auch nur Spuren der Diphensäure nachweisbar zu machen.

Wäßrige Lösungen von Hexaoxy-diphensäure enthalten bei 20° nach 4 Wochen neben auskristallisierter Ellagsäure noch Hexaoxy-diphensäure; auch bei 100° läßt sich nach 7 Stunden Diphensäure

[4]) J. Herzig u. J. Polak, Mh. Chem. **29**, 263 (1908).
[5]) O. Th. Schmidt u. R. Lademann, Liebigs Ann. Chem. **571**, 41 (1951).

nachweisen, aber nicht mehr nach 11 Stunden. — Durch Zugabe der gleichen Menge 2n-Salzsäure zu einer methanolischen Lösung bei 20° ist schon nach 5 Min. keine Hexamethoxy-diphensäure mehr nachzuweisen. — Wird trockene Hexaoxy-diphensäure auf 100° erhitzt, so ist nach 8 Tagen die Umwandlung in Ellagsäure noch unvollständig.

Hexaoxy-diphensäure und ihre Lösungen sind farblos, während Ellagsäure und ihre Lösungen, wenn auch schwach, gelb sind.

Hexaoxy-diphensäure läßt sich (in Wasserstoff-Atmosphäre) in Methanol mit n/50-Natronlauge als zweibasische Säure titrieren. Erst gegen Ende der Titration färbt sich die Lösung infolge beginnender Phenolatbildung gelb, bei Zusatz von überschüssiger Natronlauge tiefgelb. Auch Ellagsäure läßt sich in Glycerin als zweibasische Säure titrieren[6]), doch handelt es sich hier offenbar nicht um eine Lactonöffnung, sondern um Phenolatbildung an der Ellagsäure. Bei dieser Titration wird nämlich keine Aufhellung der von Anfang an gelben Farbe beobachtet, die eintreten müßte, wenn die Ellagsäure in das farblose Dinatriumsalz der Hexaoxy-diphensäure überginge. — Im Gegensatz zur Hexaoxy-diphensäure löst sich Ellagsäure in 2 Äquivalenten wäßriger n/50-Natronlauge auch beim Erwärmen nicht, geht aber bei Verwendung von 4 Äquivalenten gelb in Lösung.

Aus den beschriebenen Eigenschaften der Hexaoxy-diphensäure wird verständlich, daß diese Säure bei der Hydrolyse von Ellagengerbstoffen durch Kochen mit Mineralsäuren nicht gewonnen oder auch nur nachgewiesen werden kann.

Durch Hydrierung des Hexabenzoxy-diphensäure-dimethylesters wurde auch der Hexaoxy-diphensäure-dimethylester dargestellt. Er ist schwer lösungsmittelfrei zu erhalten und zeigt in getrocknetem Zustand keinen Schmelzpunkt. Auch der Ester besitzt, wenn auch in geringerem Maße, die Tendenz, unter Abspaltung von Methanol in Ellagsäure überzugehen.

Um die beiden aktiven Formen der Hexaoxy-diphensäure zu erhalten, mußten wir die rac. Hexabenzoxy-diphensäure in ihre Antipoden zerlegen und diese hydrieren. Die Racematspaltung gelang über das Di-cinchonin-salz sowie Di-chinidin-salz. In beiden Fällen wurde durch Zerlegung des in Äthanol schwerer löslichen Alkaloidsalzes die reine, negativ drehende Form der Hexabenzoxy-diphensäure erhalten, während ihr ebenfalls reines Spiegelbild aus dem in Aceton schwerer löslichen Di-cinchonin-salz erhalten wurde. Die

[6]) K. Freudenberg u. E. Vollbrecht, Liebigs Ann. Chem. **429**, 284 (1922).

beiden Säuren schmelzen bei 147—148°, ohne bei weiterem Erhitzen wieder zu erstarren, wie wir es bei der opt.-aktiven Hexamethoxy-diphensäure beobachtet hatten[7]). Sie sind so beständig, daß sie in alkoholischer Lösung bei 20° und 80°, in siedendem Eisessig oder in der Schmelze nicht racemisiert werden können. Die (—)-Form drehte in Chloroform —63,6°, in Äthanol —43,4°, die (+)-Form +66,2° bzw. +44,6°.

Wie bei der Untersuchung der Hexamethoxy-diphensäuren[7]) haben wir auch von den Hexabenzoxy-diphensäuren die Diamide und Dimethylester dargestellt. Das Diamid der rac. Säure wurde in drei ineinander überführbaren Formen erhalten. Auch der rac. Dimethylester fiel in zwei Formen an. Das Vorkommen verschiedener Formen erinnert an den Dimethylester der Hexamethoxy-diphensäure, von dem schon Herzig und Polak[4]) zwei Formen beschrieben haben. Diese Dimethylester werden aus den Säuren mit Diazomethan dargestellt.

Die Hydrierung der aktiven Hexabenzoxy-diphensäure wurde in methanolischer Lösung mit Palladium-mohr bei gewöhnlicher Temperatur durchgeführt. Nach beendeter Hydrierung wurde die Drehung gemessen, die Racemisierung in Methanol bei 20° verfolgt und die Anfangsdrehung der Hexaoxy-diphensäure errechnet. Es ergab sich, daß aus der rechtsdrehenden Hexabenzoxy-diphensäure die linksdrehende Hexaoxy-diphensäure mit Drehungen von —26,9° bis —30,3° und einer Halbwertszeit der Racemisation von 217—320 Min. (4 Versuche) gebildet wird. Aus der linksdrehenden Hexabenzoxy-diphensäure wurde die rechtsdrehende Hexaoxy-diphensäure mit Drehungen von +27,4° bis +29,1° und Halbwertszeiten von 281—317 Min. erhalten. Es wurden keine Versuche unternommen, die opt.-aktiven Formen kristallisiert zu bekommen, da immer schon beim Ende der Hydrierung ein Teil der Substanz racemisiert ist.

Auch die Mono- und Di-natrium-salze, die Dimethyl-ester und die Diamide der aktiven Hexaoxy-diphensäure wurden (in Lösung) hergestellt und ihre Drehungen und Halbwertszeiten ermittelt.

Die sterische Beziehung der Hexaoxy-diphensäure zur Hexabenzoxy-diphensäure ergibt sich aus dem Experiment der (+)-Hexaoxy-diphensäure, die wir als Stammsubstanz auffassen und daher mit D(+)-Hexaoxy-diphensäure bezeichnen wollen, entspricht die D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure. Die Beziehung der Stammsubstanz zur Hexamethoxy-diphensäure wurde durch Methylieren der D(+)-Hexaoxy-diphensäure sofort nach beendeter Hydrierung mit

[7]) Liebigs Ann. Chem. **576**, 85 (1952).

Diazomethan hergestellt. Es entstand dabei ein Gemisch von rac, und rechtsdrehendem Hexamethoxy-diphensäure-dimethylester, das $+20^0$ (statt $+33^0$) drehte. In der nachstehenden Tab. 1 sind alle zur D-Reihe gehörenden Substanzen zusammengestellt. Einen durch unsere chemischen Operationen ausgelösten Konfigurationswechsel von der D- in die L-Reihe halten wir für ausgeschlossen, weil alle Änderungen ohne (vorübergehende) Ablösung eines an das Diphenyl gebundenen Atoms erfolgt sind, und weil bei Aufhebung der Asymmetrie (Hindurchschwingen der Benzolringe durch die komplanare Lage) inaktive Formen zu erwarten wären.

Tab. 1

D-Hexabenzoxy-diphensäure-diamid [M] = —1138° (Äthanol)	← D-Hexabenzoxy-diphensäure [M] = —381° (Äthanol) [M] = —423° (Methanol)	→ D-Hexabenzoxy-diphensäure-dimethylester [M] = —301° (Aceton)
↓ H_2	↓ H_2	↓ H_2
D-Hexaoxy-diphensäure-diamid [M] = —113° (Methanol)	D-Hexaoxy-diphensäure [M] = +92,7° (Methanol)	D-Hexaoxy-diphensäure-dimethylester [M] = +187° (Methanol) ↓ CH_2N_2
D-Hexamethoxy-diphensäure-diamid [M] = —432° (Äthanol)	← D-Hexamethoxy-diphensäure [M] = +109° (Äthanol) [M] = +116° (Methanol)	←→ D-Hexamethoxy-diphensäure-dimethylester [M] = +167° (Äthanol)

Es ist auffallend, daß in der D-Reihe eine Verschiebung der molaren Drehungen vom Dimethylester über die Säure zum Diamid von stärker positiven (schwächer negativen) zu schwächer positiven oder negativen (stärker negativen) Werten stattfindet. Dieselbe Erscheinung zeigt auch die 2,2'-Dimethoxy-diphenyl-6-6'-dicarbonsäure[8]). In der Tab. 2 sind die Halbwertszeiten der Racemisation, soweit sie bestimmt wurden oder bekannt waren, zusammengestellt.

Die Zusammenstellung zeigt, daß zwischen den Oxy-, Methoxy- und Benzoxy-diphensäuren bedeutende Unterschiede in der sterischen Stabilität bestehen. Man erkennt, daß die Substituenten am Hydroxyl-Sauerstoff ($H \cdot CH_3 \cdot CH_2—C_6H_5$) einen sehr großen Einfluß auf die Behinderung der freien Drehbarkeit um die Diphenylachse ausüben. Für die Beurteilung der Stabilität oder Racemisierbarkeit von Diphenylverbindungen hat es sich in vielen Fällen

[8]) W. M. Stanley, E. McMahon u. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. **55**, 706 (1933).

Tab. 2

Nr.	Substanz	$[\alpha]_D$	Halbwertszeit der Racemisation
1	D-Hexaoxy-diphensäure	+ 29,1° (Methanol)	281′ (Methanol, 20°)
2	Mononatrium-salz v. 1.	— 56,8° (Methanol)	88,5′ (Meth., 20°)
3	Dinatrium-salz v. 1.	+132,4° (Me./Wa.)	342′ (Me./Wa., 20°)
4	D-Hexaoxy-diphensäure-dimethylester	+ 51,1° (Methanol)	215′ (Methanol, 20°)
5	D-Hexaoxy-diphensäure-diamid	— 33,7° (Methanol)	21h (Methanol, 20°)
6	L-2,2′-Dimethoxy-diphensäure[8])	—135,5° (Äthanol)	7h 50′ (sied. Natronlauge)
7	D-Hexamethoxy-diphensäure[9])	+ 25,9° (Äthanol)	14h 45′ (sied. Natronlauge)
8	D-Hexabenzoxy-diphensäure	— 43,4° (Äthanol)	racemisiert sich nicht

bewährt, die Abstände der an den der Diphenylbindung benachbarten C-Atome stehenden Atome oder Atomgruppen als Maß zu nehmen[10]). Obgleich über 2,2′-Dioxy-diphenyl-Verbindungen bisher keine Versuche vorlagen, wurden die Abstände C—OH und C—OCH_3 in den Tabellen zur Berechnung der Stabilität mit dem gleichen Wert von 1,45 Å eingesetzt. Wollte man annehmen, daß der Substituent am Hydroxyl-Sauerstoff (H , CH_3 , CH_2—C_6H_5) deshalb keine größere Bedeutung besitzt, weil er ja seinerseits am Sauerstoff gewinkelt und frei drehbar angeordnet ist und nur in besonderen Lagen die freie Drehbarkeit um die Diphenyl-bindung beeinflussen würde, so müßte man erwarten, daß keine oder nur kleinere Unterschiede in der Stabilität der oben beschriebenen Verbindungen bestehen. Dem widerspricht das experimentelle Ergebnis.

Interessant ist der Vergleich der Verbindungen 4 und 7 der Tab. 2. Beim Hexaoxy-diphensäure-dimethylester(4) ist in 2,2′-Stellung OH und in 6,6′-Stellung $COOCH_3$ gebunden. Bei der Hexamethoxy-diphensäure(7) sind an den entscheidenden Stellen mit OCH_3 und COOH die gleichen Atome, nur etwas anders gruppiert, angeordnet. Der Unterschied ist groß; die Methoxy-säure ist sehr viel stabiler als der Oxysäure-methylester. Bemerkenswert ist auch die größenordnungsmäßig ähnliche Halbwertszeit von Hexaoxy-diphen-

[9]) O. Th. Schmidt u. K. Demmler, Liebigs Ann. Chem. **576**, 85 (1952).
[10]) Vgl. Zusammenfassende Darstellung von H. Hillemann, Angew. Chem. **50**, 435 (1937).

säure(1) und ihrem Dimethylester(4). Hier macht also die Substitution der Carboxylgruppe durch Methyl gar nichts aus. — Die leichte Racemisierbarkeit von 1 gegenüber 7 oder 8 könnte man außer auf die größere Raumerfüllung der Methoxy- oder Benzoxygruppe, verglichen mit der Hydroxyl-gruppe, auch noch auf die größere Neigung zu Wasserstoff-Brücken-Bildung zwischen OH und COOH zurückführen[11]). Indessen erlauben unsere Ergebnisse deshalb keine Beurteilung dieser Frage, weil wir aus experimentellen Gründen unsere Messungen in Lösungsmitteln durchführen mußten (Methanol, Äthanol, Natronlauge, Eisessig), die ihrerseits Wasserstoff-Brücken zu den Carboxylgruppen der Diphensäure bilden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir aufrichtig für die Gewährung einer Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

I. 2,3,4,2',3',4'-Hexabenzoxy-diphenyl-6,6'-dicarbonsäure

a) Racematspaltung mit Cinchonin

1. *Dicinchonin-salz.* 20 g D,L-Hexabenzoxy-diphensäure[12]) und 13,4 g Cinchonin wurden in 350 ccm abs. Äthanol in der Wärme gelöst. Beim Stehen im Eisschrank bildeten sich farblose, prismatische Kristalle (12,8 g = 76,6% d. Th., bezogen auf Dicinchonin-salz eines Antipoden), deren Schmp. und Drehung sich nach 2maligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol nicht mehr änderte. Das Salz schmilzt bei 195° und ist unlöslich in Wasser, Äther, Dipropyläther und Cyclohexan. Es löst sich in Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrachlorkohlenstoff, Essigester und Eisessig, besser in Aceton und kann aus abs. Methanol oder Äthanol (1 ccm löst bei 20° 4,2 mg) umkristallisiert werden. Zur Analyse und Drehung wurde bei 55°/5 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{56}H_{46}O_{10}$, 2 $C_{19}H_{22}N_2O$ (1467,65)	Ber.	C 76,92	H 6,18	N 3,82
	Gef.	» 76,85	» 6,23	» 3,85

$[\alpha]_D^{20} = -8{,}5 \pm 1°$ (Chloroform, c = 2).

2. *D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure*

Zur Zerlegung wurden 19,3 g des Salzes in 100 ccm Chloroform gelöst und mit 100 ccm n-H_2SO_4 auf der Maschine geschüttelt. Die chloroformische Schicht wurde abgetrennt und noch 2mal mit je 60 ccm 0,5n-H_2SO_4, dann mit 50 ccm Wasser ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Darauf wurde das Chloroform, zuletzt i. V., abdestilliert und der Rückstand in 40 ccm Essigester gelöst. Durch langsamen Zusatz von Petroläther wurde die Säure zur Kristallisation

[11]) Auf die Bedeutung der Wasserstoff-Brücken in diesem Zusammenhang hat uns Herr A. Lüttringhaus aufmerksam gemacht.

[12]) Liebigs Ann. Chem. **586**, 165 (1954).

gebracht. Bei wiederholtem Umkristallisieren änderten sich Schmp. und Drehung nicht. Ausbeute 5,9 g, 88% d. Th. D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure bildet farblose Prismen, die bei 147° schmelzen. Sie löst sich in der Kälte in Aceton, Chloroform, Benzol, Butylacetat, Essigester und Eisessig, in der Hitze in Äthanol, Dioxan und Dipropyläther, schwer in Äther und ist unlöslich in Wasser und Cyclohexan. Zum Umkristallisieren eignet sich Eisessig mit einer Spur Wasser, wobei allerdings die Säure zuerst als Sirup ausfällt, der dann kristallisiert, ferner Butylacetat oder Essigester durch Zugabe von Cyclohexan oder Petroläther. Zur Analyse wurde bei 78°/3 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{56}H_{46}O_{10}$ (878,93) Ber. C 76,52 H 5,28
Gef. » 76,71 » 5,43

Zur Drehung wurde bei 55°/4 über P_2O_5 getrocknet.

$[\alpha]_D^{20}$	=	—63,6 ± 1° (Chloroform, c = 1)	$[M]_D$	=	—559°
»	=	—43,4 ± 2° (abs. Äthanol, c = 1,6)	»	=	—381°
»	=	—31,7 ± 2° (Eisessig, c = 0,6)	»	=	—279°
»	=	—48,1 ± 3° (abs. Methanol, c = 1,3)	»	=	—423°

3. Dicinchonin-salz der L(+)-Hexabenzoxy-diphensäure

Die alkoholische Mutterlauge von 1. wurde i. V. zur Trockene gebracht und der Rückstand aus 180 ccm abs. Aceton umkristallisiert. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton und aus Äthanol änderten sich Schmp. und Drehung nicht mehr. Ausbeute 11,2 g, 67% d. Th.[13]). Das Salz schmilzt unscharf bei 112—118°. Im Gegensatz zum Salz der D-Säure bildet es farblose, sechseckige Plättchen. Im allgemeinen besitzt das Salz der L-Säure ähnliche Löslichkeiten wie das der D-Säure. Auffallend ist die viel geringere Löslichkeit des ersten in Aceton und größere Löslichkeit in Äthanol. Zur Analyse wurde bei 100°/5 über P_2O_5 zur Drehung bei 55° getrocknet.

$C_{56}H_{46}O_{10}$, 2 $C_{19}H_{22}ON_2$ (1467,65)
Ber. C 76,92 H 6,18 N 3,82
Gef. » 77,05 » 6,42 » 3,68

$[\alpha]_D^{20}$ = +54,4 ± 1° (Chloroform, c = 0,9).

4. L(+)-Hexabenzoxy-diphensäure

12,25 g des L-Salzes wurden, wie bei der D-Verbindung beschrieben, zerlegt. Schmp. 147—148°, Ausbeute nach einmaligem Umkristallisieren 6,55 g, 90% d. Th. Zur Analyse wurde wie vorstehend getrocknet.

$C_{56}H_{46}O_{10}$ (878,93) Ber. C 76,52 H 5,28
Gef. » 76,49 » 5,46

$[\alpha]_D^{20}$	=	+66,2 ± 3° (Chloroform, c = 0,9)	$[M]_D$	=	+582°
»	=	+44,6 ± 1° (abs. Äthanol, c = 1,1)	»	=	+392°
»	=	+50,0 ± 3° (abs. Methanol, c = 1,1)	»	=	+439°
»	=	+31,6 ± 2° (Eisessig, c = 0,6)	»	=	+278°

[13]) Durch abwechselndes Umkristallisieren der eingedampften Mutterlauge aus Äthanol und Aceton konnten noch weitere Mengen an reinem D- und L-Salz gewonnen werden.

b) Racematspaltung mit Chinidin

1. Dichinidin-salz der D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure

1,0121 g D,L-Hexabenzoxy-diphensäure und 0,7475 g Chinidin wurden in 25 ccm abs. Äthanol in der Wärme gelöst. Beim Stehenlassen bildeten sich farblose, prismatische Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol konstant bei 196° schmolzen. Ausbeute 0,330 g, 37,4% d. Th. Zur Analyse wurde bei 120°/5 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{56}H_{46}O_{10}$, 2 $C_{20}H_{24}O_2N_2$ (1527,68)

Ber.	C 75,47	H 6,22	N 3,67	OCH_3 4,06
Gef.	» 75,21	» 6,38	» 3,75	» 4,06

2. D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure

250 mg des vorigen Salzes wurden mit 5 ccm 2n-HCl in der Reibschale verrieben. Nach dem Abfiltrieren wurde mit viel mit Salzsäure angesäuertem Wasser, dann mit reinem Wasser gewaschen, bis das Filtrat auf Zugabe von Ammoniak keine Trübung mehr zeigte. Ausbeute 110 mg, 65% d. Th. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser schmolz die Säure bei 146°. Zur Drehung wurde bei 55°/2 über P_2O_5 getrocknet.

$[\alpha]_D^{20} = -64{,}7 \pm 1°$ (Chloroform, c = 1,4); $[M]_D = -569°$.

c) Racemisierungsversuche

Eine Lösung von D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure in abs. Äthanol wurde 65 Stunden bei 20° und 55 Stunden bei 80° gehalten. Die Drehung blieb unverändert. — Eine Lösung derselben Säure in Eisessig wurde 21 Stunden rückgekocht. Auch hierbei änderte sich die Drehung nicht. — 10,7 mg D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure ($[\alpha]_D^{20} = -63{,}6 \pm 1°$ [Chloroform]) wurden in einem 1-ccm-Meßkölbchen in einem Schwefelsäurebad langsam erhitzt. Bei 146—147° schmolz die Substanz klar und farblos, wurde aber bei weiterem Erhitzen auf 195° (etwa 6 Min.) bräunlich. Nach dem Erkalten wurde mit Chloroform auf 1 ccm aufgefüllt. Die Drehung der jetzt gelben Lösung betrug —61,7 ± 2°.

d) Derivate der Hexabenzoxy-diphensäure

1. D,L-Hexabenzoxy-diphensäure-dimethylester

2 g D,L-Hexabenzoxy-diphensäure wurden unter Erwärmen in 25 ccm Aceton gelöst und nach Erkalten mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-lösung behandelt. Der nach dem Eindampfen i. V. anfallende Sirup wurde aus Dipropyläther kristallisiert erhalten. Ausbeute 1,85 g (~ 90% d. Th.). Der Ester ist farblos und löst sich in der Kälte in Äther und Benzol, besser noch in Aceton. Er ist aus Methanol, Äthanol, Cyclohexan und Dipropyläther leicht umzukristallisieren. Er kommt in 2 Formen vor, die bei 102—103° und bei 112° schmelzen. Der niedrig schmelzende läßt sich beim Umkristallisieren aus Äthanol und Animpfen mit der höher schmelzenden Form in diese überführen, nicht aber der höher schmelzende in den tiefer schmelzenden. Zur Analyse wurde bei 78°/3 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{58}H_{50}O_{10}$ (907,0)	Ber.	C 76,80	H 5,56	OCH_3 6,84
Subst. Schmp. 102—103°	Gef.	» 76,95	» 5,77	» 7,04
Subst. Schmp. 112°	»	» 76,80	» 5,53	» 6,99

2. D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure-dimethylester

200mg D (—)-Hexabenzoxy-diphensäure ($[\alpha]_D^{20} = -63{,}6°$ [Chloroform]) wurden in methanolischer Lösung mit Diazomethan behandelt. Aus der Lösung schied sich der Ester (nach Reiben) in Form von prismatischen Kristallen vom Schmp. 117,5° ab. Der aktive Ester löst sich schwer in Methanol und Äthanol, leichter in Äther, Cyclohexan und Dipropyläther, am leichtesten aber in Aceton. Zum Umkristallisieren eignen sich Methanol, Äthanol, Cyclohexan und Dipropyläther. Zur Analyse wurde bei 78°/5 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{58}H_{50}O_{10}$ (907,0)	Ber.	C 76,80	H 5,56	OCH_3 6,84
	Gef.	» 76,65	» 5,65	» 6,86

$[\alpha]_D^{20} = -33{,}2 \pm 1°$ (Aceton, c = 0,9).

3. L(+)-Hexabenzoxy-diphensäure-dimethylester

aus L(+)-Hexabenzoxy-diphensäure dargestellt; Schmp. 117,5°; $[\alpha]_D^{20} = +34{,}3 \pm 2°$ (Aceton, c = 0,8); $OCH_3 = 7{,}10$.

4. D,L-Hexabenzoxy-diphensäure-diamid

0,475 g D,L-Hexabenzoxy-diphensäure wurden in einem Absaugröhrchen vorsichtig mit 3 ccm Thionyl-chlorid übergossen. Die Substanz ging langsam und unter Gelbfärbung klar in Lösung, doch trat nach einiger Zeit eine Trübung auf. Nach 2 Stunden Stehens wurde das Thionylchlorid i. V. abdestilliert und der Rückstand mit 15 ccm konz. Ammoniak übergossen. Unter Erwärmung setzte sich das Chlorid zum Amid um. Dies wurde nach Stehen über Nacht abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt enthielt 100 mg, (27% d. Th.), Tetrabenzyl-ellagsäure, die durch teilweise Abspaltung von Benzylchlorid[14]) entstanden war und deren Menge sich vermindern läßt, wenn die Einwirkung von Thionylchlorid abgekürzt wird. Das Rohprodukt wurde mit 100 ccm Äthanol erhitzt, die Lösung von der ungelösten Tetrabenzyl-ellagsäure abfiltriert und eingeengt. Dabei schieden sich 0,3 g (~ 63% d. Th.) des Diamids aus. Aus Äthanol farblose, langgestreckte Prismen vom Schmp. 78—79°. Es ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Essigester, Äther und Methanol, etwas leichter löslich in Äthanol, Benzol, Dioxan und Aceton. Chloroform löst leicht. Zur Analyse wurde bei 55°/5 über P_2O_5 getrocknet.

Bei einem anderen Ansatz wurde das Diamid, ebenfalls aus Äthanol, in Form kubischer Kristalle erhalten, die bei 143—144° schmolzen, bei weiterem Erhitzen wieder erstarrten und bei 159—160° zum zweitenmal schmolzen. Die Umwandlung der kubischen in die tiefschmelzende, prismatische Form wurde durch Umkristallisieren aus wenig Äthanol (ohne Impfen) beobachtet, die Überführung der Prismen in die Würfel über die Schmelze.

$C_{56}H_{48}O_8N_2$ (876,96)	Ber.	C 76,69	H 5,52	N 3,19
(Schmp. 78—79°)	Gef.	» 76,48	» 5,40	» 3,25
(Schmp. 143—144°)				» 3,45
(Sbst. 143—144° auf 157° erhitzt)	»	» 77,01	» 5,79	» 3,06

[14]) Siehe Liebigs Ann. Chem. **586**, 165 (1954).

5. D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure-diamid

aus D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure wie die racemische Verbindung dargestellt, bildet farblose, langgestreckte Prismen, die bei 127° schmelzen und nahezu die gleichen Löslichkeiten zeigen wie das Racemat. Zur Analyse wurde bei 78°/0,2 über P_2O_5 getrocknet. Gef. N 3,17

$[\alpha]_D^{20} = -129{,}8 \pm 5°$ (Äthanol, c = 0,9).

6. L(+)-Hexabenzoxy-diphensäure-diamid,

analog dargestellt, schmolz ebenfalls bei 127°. Gef. N 3,22

$[\alpha]_D^{20} = +130 \pm 5°$ (Äthanol, c = 0,9).

II. 2,3,4,2',3',4'-Hexaoxy-diphenyl-6,6'-dicarbonsäure

a) D,L-Verbindung

1. Darstellung

0,5 g D,L-Hexabenzoxy-diphensäure werden in 5 ccm abs. Methanol mit Palladium-mohr hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird filtriert und i. V. bei Raumtemperatur eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Aceton/Petroläther umkristallisiert, wobei die Hexaoxy-diphensäure in farblosen, zu Sternen vereinigten Prismen erhalten wird. Manchmal ist schon während der Hydrierung Ellagsäure entstanden, die dann beim Aufnehmen in Aceton ungelöst bleibt und durch Filtrieren entfernt wird.

D,L-Hexaoxy-diphensäure hat keinen Schmp. Sie wird bei etwa 280° gelbbraun und geht ohne zu schmelzen in Ellagsäure über, die durch ihre Schwerlöslichkeit in Methanol und Aceton, durch ihr Verhalten im Papierchromatogramm und durch die Elementaranalyse identifiziert wurde.

D,L-Hexaoxy-diphensäure löst sich sehr leicht in Methanol und Äthanol, leicht in Aceton, Dioxan, Tetrahydrofuran, Wasser, Pyridin, Glycerin und Dimethylformamid, schwer in Äther und Essigester und ist unlöslich in Chloroform, Benzol, Dipropyläther, Cyclohexan und Petroläther. Aus Dioxan oder (peroxyd-freiem) Tetrahydrofuran wird sie durch tropfenweisen Zusatz von tiefsiedendem Petroläther in sechseckigen Blättchen erhalten. Im Papierchromatogramm mit dem Gemisch Butanol/Eisessig/Wasser/Glykol[5]) nach der absteigenden Methode auf Whatman-1-Papier hat die Säure einen R_f-Wert von 0,30 ± 0,03, während Ellagsäure nicht wandert. Zum Indizieren kann Eisenchlorid oder ammoniakalisches Silbernitrat verwendet werden, das sofort reduziert wird. Im UV-Licht zeigen die getrockneten Bögen an der Stelle der Hexaoxydiphensäure eine intensiv hellblaue Fluoreszenz, die nach Beräuchern mit Ammoniak nach gelbgrün umschlägt. Im gewöhnlichen Licht erscheinen die mit Ammoniak beränderten Flecke nach einigen Tagen braun. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 80°/0,4 über P_2O_5 und Paraffin getrocknet. Das Präparat zeigte danach im Papierchromatogramm noch keine Ellagsäure, die, mit Eisenchlorid indiziert, am Startpunkt zu erkennen gewesen wäre.

$C_{14}H_{10}O_{10}$ (338,2)	Ber.	C 49,71	H 2,98
	Gef.	» 49,78	» 3,28

2. Überführung in Hexamethoxy-diphensäure

1 g D,L-Hexabenzoxy-diphensäure wurde in 50 ccm abs. Methanol hydriert, vom Katalysator abgetrennt und unter Eiskühlung mit überschüssiger, ätherischer Diaziomethan-lösung versetzt. Bei sehr lebhafter Reaktion färbte sich die

Lösung erst rosa, dann trübte sie sich und es entstand eine geringe Abscheidung von Tetramethyl-ellagsäure (15 mg, 3,7% d. Th.), von der abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde i. V. eingedampft. Der verbleibende Sirup zeigte keine Neigung zur Kristallisation und wurde daher durch 2stündiges Kochen mit 15 ccm methanolischer Kalilauge verseift. Es wurden 200 mg (42% d. Th.) rohe Hexamethoxy-diphensäure erhalten, die aus Äthanol umkristallisiert, bei 240° schmolzen und im Gemisch mit rac. Hexamethoxy-diphensäure[4]) keine Depression ergaben.

3. D,L-Hexaoxy-diphensäure-dimethylester

380 mg D,L-Hexabenzoxy-diphensäure-dimethylester (Schmp. 112°) werden in 10 ccm abs. Methanol aufgeschlämmt und in Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat[15]) hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und einer Spur Ellagsäure wird bei 20° i. V. zur Trockene gebracht. Das Reaktionsprodukt wird erst aus Tetrahydrofuran durch allmähliche Zugabe von Petroläther, dann ebenso aus Dioxan umkristallisiert und im Exsiccator getrocknet. Der Ester bildet farblose Prismen, die bei langsamem Erhitzen keinen Schmp. zeigen, sondern allmählich unter Dunkelfärbung in Ellagsäure übergehen. Wird die Substanz nur im Exsiccator getrocknet, so schmilzt sie, in ein Bad von 173° gebracht, für einige Sekunden, um dann wieder zu erstarren, offenbar weil sie noch Lösungsmittel enthält. Wird sie bei 100°/0,2 getrocknet, so zeigt sie diese Erscheinung nicht mehr.

In Aceton, Dioxan und Methanol ist der Ester in der Kälte leicht löslich, in Wasser, Essigester und Äthanol in der Wärme; in Äther ist er nahezu unlöslich, in Chloroform und Benzol unlöslich. Er kann auch aus Essigester/Petroläther umkristallisiert werden. R_f-Wert unter den bei II, a, 1 angegebenen Bedingungen 0,75 ± 0,04. — Zur Analyse wurde jeweils 3 Stunden bei 55°/2 und bei 100°/0,6 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{16}H_{14}O_{10}$ (366,3)	Ber.	C 52,46	H 3,85	OCH_3 16,95
Subst. b. 55° getrocknet	Gef.	» 51,05	» 4,95	» 20,56
Subst. b. 100° getrocknet	»	» 52,12	» 4,14	» 16,74

b) D- und L-Verbindung

1. L-Hexaoxy-diphensäure

254 mg L(+)-Hexabenzoxy-diphensäure wurden in 10,00 ccm abs. Methanol mit Palladium-mohr ohne Erwärmen hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte in nahezu linearer Abhängigkeit von der Zeit und war nach 47 Minuten mit

Tab. 3

Minuten	Drehwinkel α_D^{20}	Rac.-Geschw.-Konst. $k = 1/t \cdot \log \alpha_0/\alpha_t$
0	—0,22	—
30	—0,20	0,00138
75	—0,17	0,00149
110	—0,16	0,00126
140	—0,14	0,00140
200	—0,11	0,00151
285	—0,09	0,00136
555	—0,04	0,00133
1450	0,00	0,00139 (Mittelwert)

[15]) Org. Syntheses **26**, 77 (1946).

41,7 ccm (unkorr., ber. 38,9 ccm) beendet. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und bei 20° polarimetriert. Die 1. Messung erfolgte 82 Min. nach Beginn der Hydrierung. Die Drehungsänderung ist in Tab. 3 wiedergegeben.

Die Halbwertszeit der Racemisierung $T_h = 1/k \cdot \log 2 = 0{,}30103/0{,}00139 = 217$ Min. — Die 82 Min. nach Beginn der Hydrierung gemessene 1. Drehung ($\alpha = -0{,}22°$) entspricht nicht der Anfangsdrehung, d. h. der tatsächlichen Drehung der aktiven Hexaoxy-diphensäure, da zu dieser Zeit schon ein beträchtlicher Teil der Substanz racemisiert ist. Die Anfangsdrehung wurde durch Extrapolieren[16]) bei diesem Versuch zu $[\alpha]_D^{20} = -27{,}2 \pm 1°$ (abs. Methanol, c = 1) errechnet. In anderen Versuchen wurde gefunden:

$[\alpha]_D^{20} = -29{,}1 \pm 2°$, $T_h = 274$ Min.
» $= -30{,}3 \pm 3°$, » $= 320$ »
» $= -26{,}9 \pm 1°$, » $= 320$ »

2. *D(+)-Hexaoxy-diphensäure*

wurde in derselben Weise aus D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure durch Hydrierung dargestellt und ergab

$[\alpha]_D^{20} = +27{,}4 \pm 1°$ (abs. Methanol, c = 1), $T_h = 281$ Min.
» $= +29{,}1 \pm 2°$ (» » c = 0,9), » $= 317$ »

3. *Mononatrium-salz der L(—)-Hexaoxy-diphensäure*

0,240 g L(+)-Hexabenzoxy-diphensäure wurden in 10,00 ccm abs. Methanol in Gegenwart von Palladium-mohr, wie unter b, 1 beschrieben, hydriert. Die Hydrierung dauerte 60 Min. Danach wurde abfiltriert und 2,00 ccm des Filtrats unter Stickstoff mit 0,546 ccm n/10-Natriummethylat-lösung (1 Äquivalent) versetzt und in ein mit Stickstoff gefülltes Polarisationsrohr gefüllt. Die abgelesenen Drehungen sind in Tab. 4 angegeben.

Tab. 4

Minuten	Drehwinkel α_D^{20}	Rac.-Geschw.-Konst. $k = 1/t \cdot \log \alpha_0/\alpha_t$
0	+0,25	—
30	+0,16	0,00646
60	+0,12	0,00531
85	+0,07	0,00650
175	0,00	0,0065 (Mittelwert

$T_h = 0{,}30103/0{,}0065 = 46$ Min.

Gegen Ende der Racemisierung bildete sich ein Niederschlag und im Papierchromatogramm war außer Hexaoxy-diphensäure auch Ellagsäure (auf der Startlinie) zu sehen.

Auch hier wurde die spez. Drehung des Mononatrium-salzes durch Extrapolation errechnet[16]). Sie ist im Gegensatz zu der der freien, linksdrehenden Hexaoxy-diphensäure mit $+59{,}9 \pm 4°$ (Methanol) stark positiv.

[16]) Einzelheiten in der Dissertation K. Demmler, Heidelberg 1952.

In analoger Weise wurde für das Mononatrium-salz der D(+)-Hexaoxy-diphensäure eine Halbwertszeit der Racemisierung von 89 Min. und eine spez. Anfangsdrehung von —56,8 ± 4° bestimmt.

4. Dinatrium-salz der L(—)-Hexaoxy-diphensäure

4,00 ccm der L(—)-Hexaoxy-diphensäure-lösung des vorigen Versuchs wurden mit 2,184 ccm n/10-Natriummethylat-lösung (2 Äquivalente) in der vorerwähnten Weise in ein Drehrohr gebracht, worauf das Dinatriumsalz ausfiel. Durch Zusatz von 2,00 ccm Wasser wurde die Lösung wieder klar. Die abgelesenen Drehwerte sind in Tab. 5 wiedergegeben.

Tab. 5

Minuten	Drehwinkel α_D^{20}	Rac.-Geschw.-Konst. $k = 1/t \cdot \log \alpha_0/\alpha_t$
0	—0,57	—
50	—0,52	0,000797
70	—0,50	0,000813
190	—0,40	0,000810
305	—0,30	0,000914
425	—0,23	0,000927
1330	0,00	0,00085 (Mittelwert)

T_h = 354 Min. $[\alpha]_D^{20}$ = —127,8 ± 4° (extrapoliert, Methanol/Wasser 3:1).

In analoger Weise wurde für das Dinatrium-salz der D(+)-Hexaoxy-diphensäure eine Halbwertszeit der Racemisierung von 342 Min. und eine spez. Anfangsdrehung von +132,4 ± 6° bestimmt.

5. L(—)-Hexaoxy-diphensäure-dimethylester

0,1523 g L(+)-Hexabenzoxy-diphensäure-dimethylester wurden in 5,00 ccm abs. Methanol mit Palladium/Bariumsulfat, wie bei der L-Säure beschrieben, hydriert. Nach dem Abfiltrieren wurde die Drehung bei 20° verfolgt (Tab. 6).

Tab. 6

Minuten	Drehwinkel α_D^{20}	Rac.-Geschw.-Konst. $k = 1/t \cdot \log \alpha_0/\alpha_t$
0	—0,48	—
30	—0,44	(0,001260)
120	—0,37	0,000942
195	—0,30	0,001047
360	—0,22	0,000941
1130	—0,04	0,000955
2450	0,00	0,00097 (Mittelwert)

T_h = 310 Min. $[\alpha]_D^{20}$ = —45,1 ± 2° (extrapoliert; abs. Methanol).

In analoger Weise ergab sich für den D(+)-Hexaoxy-diphensäure-dimethylester: T_h = 215 Min., $[\alpha]_D^{20}$ = +51,1 ± 2° (extrapoliert; abs. Methanol).

6. D(—)-Hexaoxy-diphensäure-diamid

0,120 g D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure-diamid wurden in 5,00 ccm abs. Methanol mit Palladium-mohr, wie bei der L-Säure beschrieben, hydriert. Nach dem Abfiltrieren wurde die Drehung bei 20° verfolgt (Tab. 7).

Tab. 7

Minuten	Drehwinkel α_D^{20}	Rac.-Geschw.-Konst. $k = 1/t \cdot \log \alpha_0/\alpha_t$
0	—0,31	—
112	—0,30	—
1200	—0,17	0,00022
2760	—0,06	0,00026
5200	0,00	0,00024 (Mittelwert)

Nach 4 Stunden war die erst farblose, klare Lösung gelb geworden und es kristallisierte das gelbgrüne Diammoniumsalz der Ellagsäure aus.

T_h = 21 Stunden. Ohne Berücksichtigung der teilweisen, wenn auch nur in geringem Maße erfolgten Racemisation bis zur 1. Messung ergibt sich $[\alpha]_D^{20} = -33{,}7 \pm 2°$ (Methanol).

7. Methylierung der D(+)-Hexaoxy-diphensäure

0,2505 g D(—)-Hexabenzoxy-diphensäure wurden mit Palladium-mohr in Methanol hydriert. Nach dem Abfiltrieren wurde ein Probe entnommen und die Halbwertszeit der Racemisation zu 317 Min. und die spez. Anfangsdrehung zu +29,1° bestimmt. Der Rest der Lösung wurde sofort in der Kälte mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-lösung behandelt, wobei eine geringe Menge Tetramethyl-ellagsäure entstand, von der abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde i. V. eingedampft und hinterließ einen braunen Sirup, der nach eintägigem Trocknen i. V.-Exs. eine spez. Drehung in Äthanol von +20,0 ± 2° zeigte. Der reine D(+)-Hexamethoxy-diphensäure-dimethylester besitzt die spez. Drehung von +37°[9]) und ist bisher nicht kristallisiert erhalten worden. Daß in dem vorliegenden Versuch eine teilweise Racemisation eingetreten war, zeigte sich beim Eindunsten der äthanolischen (polarimetrierten) Lösung i. V. auch daran, daß teilweise Kristallisation (rac. Hexamethoxy-diphensäure-dimethylester) eintrat.

Um die aktive Hexamethoxy-diphensäure zu isolieren, wurde der restliche Sirup durch einstündiges Kochen mit methanolischer KOH verseift. Die Lösung wurde i. V. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit halbkonz. Salzsäure angesäuert. Es entstand ein weißes Kristallisat, das bei 235° schmolz und aus einem Gemisch von aktiver und rac. Hexamethoxy-diphensäure bestand. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther/Petroläther[9]) wurde die aktive Form (Schmp. 155°, $[\alpha]_D^{20} = +146 \pm 20°$ [n/10-NaOH, c = 0,075]) isoliert.

Mitteilungen aus dem Institut für organische Chemie
der Karl-Marx-Universität Leipzig

(Eingelaufen am 30. Dezember 1953)

Über bi- und polycyclische Azulene XVII*)

Azoverbindungen von Azulenen

Von *Wilhelm Treibs* und *Willibald Ziegenbein*[1])

(Mit 2 Figuren im Text)

Zu den klassischen aromatischen und hetero-aromatischen Systemen sind in den letzten Jahrzehnten die Tropolone und Azulene getreten. Letztere Verbindungen sind öfters nicht sehr glücklich als nicht alternierende Aromaten bezeichnet worden. Sie sind leichter polarisierbar und daher reaktionsfähiger als die eigentlichen Aromaten.

Seit 1945 versuchten wir die Übertragung von Substitutionsreaktionen der aromatischen Chemie auf Azulene, die zunächst mit Ausnahme der Kupplung mit Diazoniumsalzen und der Sulfonierung erfolglos blieb. 1950 beschrieben A. G. Anderson und J. A. Nelson[2]) in einer kurzen Notiz die Darstellung von Acetyl- und Nitroderivaten aus dem Grundazulen.

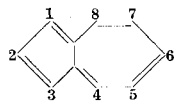
Bei der schonenden Kupplung mit Diazoniumsalzen aktivieren bekanntlich negative Gruppen in der Diazonium- und positive in der Kupplungskomponente die Umsetzung[3]). So gelang K. H. Meyer[4]) die Kupplung aromatischer Kohlenwasserstoffe wie Mesitylen nur mit Diazoniumsalzen, die stark negative Gruppen am aromatischen Rest tragen. Diltey[5]) und Robinson[6]) erklärten als erste die Azotierung durch den Angriff des Diazoniumkations an einem negativierten Kohlenstoffatom, also in moderner Ausdrucksweise als eine elektrophile oder kationoide Substitution.

Als wir bei unseren ersten Versuchen nach dem Beispiel von K. H. Meyer[4]) diazotiertes Pikramid, bzw. 2,4-Dinitranilin, als

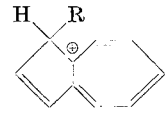
*) XVI. Mitteilung; Liebigs Ann. Chem. **581**, 54 (1953).
[1]) W. Ziegenbein, Dissertation, Universität Leipzig 1953.
[2]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 3824 (1950).
[3]) H. E. Fiertz-David u. L. Blangey, Farbenchemie S. 193 (4. Aufl. 1938).
[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1754 (1914); **52**, 2283 (1921).
[5]) J. prakt. Chem. **142**, 177 (1935).
[6]) Lectures S. 14.

Diazoniumpartner für Azulene verwandten, zeigte zwar ein sofortiger Farbumschlag von Blau nach Tiefrot die eingetretene Kupplung an, jedoch konnten kristallisierte Azokörper zunächst nicht isoliert werden. Erst als wir einfaches Phenyldiazoniumchlorid mit Guajazulen und mit 1,2-Benzazulen-6-carbonsäureester umsetzten, erhielten wir kristallisierte Azoverbindungen. Das Kurzreferat eines Vortrages von Pl. A. Plattner[7]) über ähnliche Ergebnisse veranlaßte uns in Mitteil. VII[8]) zu einer vorläufigen Beschreibung dieser Versuchsergebnisse.

Plattner nahm als Eintrittsstelle der Azokomponente bevorzugt die C-Atome 1,3,4,6 und 8 (Formel I) an, ohne aber hierfür einen chemischen Nachweis zu geben. Nachdem R. D. Brown[9]) 1948 aus der Molekülbahn-Theorie errechnet hatte, daß elektrophile Substitutionen an Azulenen weitaus bevorzugt in 1(=3)-Stellung stattfinden würden, forderten Plattner, E. Heilbronner und Mitarbeiter[10]) aus theoretischen und experimentellen Gründen für Azuleniumkationen, die sich aus starken Säuren und bicyclischen Alkylazulenen bilden, die Anlagerung des Protons an den gleichen Substitutionsstellen 1(=3) (Formel II).



I



II

Wiederholte Versuche, die Eintrittsstellen der Diazoniumkationen in Azulene durch reduktive Spaltung der resultierenden Azofarbstoffe zu ermitteln und so außerdem noch zu Aminoazulenen zu gelangen, mißlangen uns bisher. Zwar konnte dabei die ursprüngliche Diazonium-Komponente als Amin identifiziert werden, aber das Reduktions-Spaltprodukt des Kupplungspartners war — wohl infolge der früher wiederholt festgestellten Unbeständigkeit von Aminoazulenen gegen Licht und Sauerstoff[11]) — bisher nicht faßbar. Wir unternahmen daher den Versuch, diese Frage indirekt durch ein Ausschlußverfahren zu beantworten. Falls nur bestimmte Substitutionsstellen am Azulengerüst kupplungsfähig waren, mußte die Kupplung immer dann eintreten, wenn eine dieser Stellen unbesetzt war, aber ausbleiben, wenn alle Stellen substituiert waren.

---

[7]) Angew. Chem. **62**, 513 (1950).
[8]) W. Treibs u. W. Ziegenbein, Liebigs Ann. Chem. **572**, 165 (1951).
[9]) Trans. Faraday Soc. **44**, 984 (1948).
[10]) Helv. Chim. Acta **35**, 1036, 1049 (1952); **35**, 2170 (1952).
[11]) Liebigs Ann. Chem. **577**, 207 (1952).

Als Diazoniumkomponenten verwandten wir Phenyl-diazoniumchlorid (P in Tab. 1 und 2), Phenyl-diazonium-p-sulfonsäure (S) und 2-Fluorenyl-diazoniumchlorid (F), die wir zwecks qualitativer Prüfung zu Lösungen aller uns zugänglicher Di- und polycylischer, carbo- und heterocyclischer Azulene und Azulenderivate setzten. Der Farbumschlag ist auch in geringsten Konzentrationen einwandfrei erkennbar.

In Tab. 1 sind alle eingetretenen Kupplungen, geordnet nach Ringgrößen der Azulene, zusammengetragen und jeweils unter der Diazonium-Komponente durch ein Kreuz bezeichnet, während in Tab. 2 alle ausgebliebenen Kupplungen angegeben und durch Striche bezeichnet sind.

Während die Azulene in Tab. 1 augenblicklich kuppeln, tritt bei denen der Tab. 2 erst allmählich nach langem Stehen eine geringe Verfärbung, aber kein Farbumschlag ein.

Aus diesem umfangreichen qualitativen Untersuchungsmaterial ergibt sich, daß Kupplung zwischen Azulenen und Diazoniumsalzen nicht eintritt, wenn die 1(= 3)-Stellen der Azulene besetzt sind. Eine einzige scheinbare Ausnahme von dieser Regel bildet das 1,2,3-Tri-

Tab. I

Azulen	Diazonium-Komponenten		
	P	S	F
A) Bicyclische			
1. Grundazulen	+	+	+
2. Chamazulen (1,3-Dimethyl-7-äthyl-azulen)	+	+	
3. Guajazulen (1,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen)	+	+	+
4. iso-Guaj-azulen (2,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen)	+	+	
5. 5,8-Dimethyl-azulen[12])	+	–	+
6. 1-Methoxy-azulen[13])		+	+
7. 7,8-Dimethoxy-azulen[12])	+	+	
8. Grundazulen-6-carbonsäure-ester	+	+	+
B) Tricyclische			
9. 1,2-Benzazulen[14])	+	+	+
10. 5- oder 6-Methoxy-1,2-benzazulen[12])	+		+
11. 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-ester[14])	+	+	+
12. 5- oder 6-Methoxy-1,2-benzazulen-carbonsäure-ester[12])		+	+
13. 1,2-4,5-Dibenzazulen-carbonsäure-ester[15])		+	+

[12]) Synthese wird demnächst mitgeteilt.
[13]) W. Treibs u. A. Stein, Liebigs Ann. Chem. **572**, 161 (1951).
[14]) Liebigs Ann. Chem. **564**, 43 (1949).
[15]) Liebigs Ann. Chem. **577**, 201 (1952).

Tab. II

Azulene	Diazonium-Komponenten P	S	F
A) 1. Bicyclische			
1. 1,3-Dimethyl-azulen[16])		—	—
2. 1,3-Dimethyl-azulen-carbonsäure-ester[16])		—	—
3. Dichlor-methylazulen[12])	—	—	—
4. 1,2,3-Trimethylazulen-carbonsäure-ester[16])	—		—
B) Tricyclische			
5. 3-Methyl-1,2-benzazulen[17])	—		—
6. 3-Phenyl-1,2-benzazulen[17])	—	—	—
7. 1-Aza-2,3-benzazulen[18])	—		—
C) Tetracyclische			
8. Azulen aus Tetrahydro-Fluoranthen[19])	—	—	—
9. Azulen-ester aus Tetrahydro-Fluoranthen[19])	—	—	—
10. 1-Aza-2,3-7,8-dibenzazulen[18])	—	—	—

methylazulen. Im Gegensatz zum zugehörigen, nicht kuppelnden 1,2,3-Trimethyl-azulen-carbonsäureester (Tab. II, 4), gab es beim Hinzufügen von Diazoniumsalzen Farbumschlag, der wohl dadurch verursacht wurde, daß bei der thermischen Decarboxylierung teilweise Abspaltung einer Methylgruppe in 1-Stellung stattfand.

Wir glauben aus obigen orientierenden Versuchen die Schlußfolgerung ziehen zu dürfen, daß die Berechnungen von R. D. Brown[9]) sowohl für die Kupplung bicyclischer wie polycyclischer Azulene und Azaazulene mit Diazoniumsalzen Geltung besitzen, daß also diese elektrophile Substitution nur an den C-Atomen 1(≡3) eintritt.

Der bei den erfolgreichen Kupplungen eintretende Farbumschlag von Blau in Rot, Braunrot oder Braun, wird durch die Konjugation von Azulenrest und Azogruppe verursacht. Wir stellten nun für optische Untersuchungen im sichtbaren und ultravioletten Gebiet folgende reine Azo-azulene her. Wir kuppelten Phenyl-diazoniumchlorid mit Guajazulen zum kristallisierten Phenyl-azo-3-guajazulen (Formel III) und mit 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylester zum Phenyl-azo-3-(1,2-benzazulen-6-carbonsäure-äthylester) (IV). Wir setzten 2-Fluorenyl-diazoniumchlorid mit Guajazulen zum 2'-Fluorenyl-azo-3-guajazulen (V), mit 1,2-Benzazulen zum 2'-Fluorenyl-azo-3-(1,2-benzazulen) (VI) und mit

[16]) Helv. Chim. Acta **30**, 1320 (1947).
[17]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 165 (1951).
[18]) Liebigs Ann. Chem. **581**, 54 (1953).
[19]) Liebigs Ann. Chem. **574**, 60 (1951).

1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylester zum 2′-Fluorenyl-azo-3-(1,2-benzazulen-6-carbonsäureester) (VII) um. Die Azoverbindungen III, IV und V wanderten in der Aluminiumoxyd-Säule (Brockmann) mit Cyclohexan als Entwicklungsphase sehr langsam als einheitliche, enge, rotbraune Zonen. Schließlich stellten wir noch die 3-(1,2-Benzazulenyl-)-azo-benzolsulfonsäure-4′ (VIII) als rotbraunes, nicht schmelzendes, in wäßrigen Laugen lösliches Pulver aus 1,2-Benzazulen und Phenyl-diazoniumsulfonsäure-4 her.

Alle Azoverbindungen III bis VII sind stärker basisch als die Ausgangsazulene und zeigen, wie bereits früher an 2 Beispielen beschrieben, Indikatoreigenschaften. Sie sind also befähigt, ein Proton anzulagern und in anders gefärbte Kationen überzugehen, wobei je nach der Azokomponente charakteristische Unterschiede auftreten. Die Kupplungsprodukte von Phenyl-diazoniumchlorid bzw. seiner Sulfonsäure III, IV und VIII zeigen in verd. Lösung einen Farbumschlag von Gelb nach Rot. Die Farbe von III schlägt im p_H-Intervall zwischen 3,5 und 4,7 um und ist für die Acidimetrie stärkerer Säuren verwendbar. Dagegen erfolgt der Farbumschlag der 2′-Fluorenyl-azo-azulene V, VI und VII von Bräunlichgelb im alkalischen und neutralen Medium nach Blau, also der Farbe der Ausgangsazulene, in saurer Lösung. Bei V genügen hierfür bereits schwache Säuren, wie Essigsäure, während VI und VII erst mit starken Säuren umschlagen.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die zunächst überraschende Schlußfolgerung, daß wesentlich nur die Diazoniumkomponente, nicht aber das Azulen, für die Farbe des Kations verantwortlich zu machen ist. Der starke Farbumschlag der 2′-Fluorenyl-azoazulene V, VI und VII bei der Salzbildung von Gelb nach Blau kann nur durch starke Elektronenverschiebungen verursacht sein.

Wir versuchten aus den Absorptionspektren der neutralen und salzsauren Azoazulene III, IV und VII in Äthanol und Eisessig die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens festzustellen.

Im sichtbaren Gebiet (Fig. 1) liegen die Absorptionsmaxima (IIIa, IVa, VIIa) der beiden neutralen Phenyl-azoazulene III und IV und der neutralen 2′-Fluorenyl-azoverbindung VII in Äthanol fast an der gleichen Stelle (450 bis 460 mμ). Die Absorption wird demnach durch die Konjugation von Aryl-azogruppe und Azulenrest verursacht, während Art und Substitution des Azulenrestes von geringem Einfluß ist. Beim Ansäuern mit HCl werden die Hauptbanden der beiden Phenyl-azoniumkationen (IIIb und IVb) nach 540 mμ verschoben, während das Absorptionsmaximum der 2-Fluorenyl-azoverbindung VIIb stärker in den langwelligen Bereich nach 605 mμ wandert.

Im UV-Gebiet (Fig. 2) sind die Absorptionskurven aller drei Azoverbindungen ausgeglättet. Das charakteristische Azulen-Schwingungsspektrum ist weder im neutralen (Kurve IIIa und IVa) noch im sauren (Kurve VIIb) vorhanden.

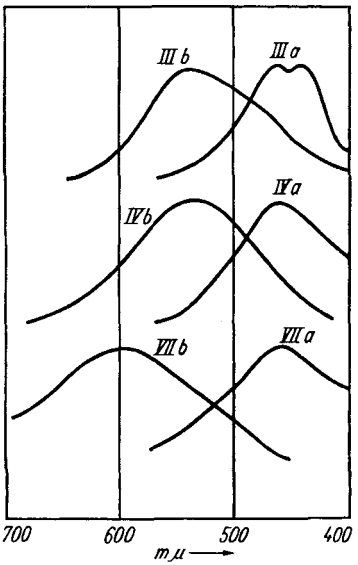


Fig. 1. Absorptionsspektren (sichtbares Gebiet)

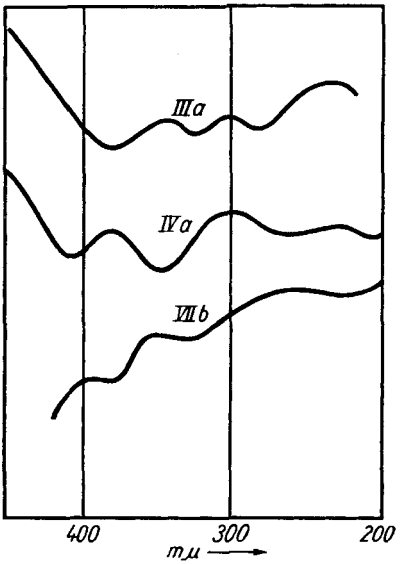
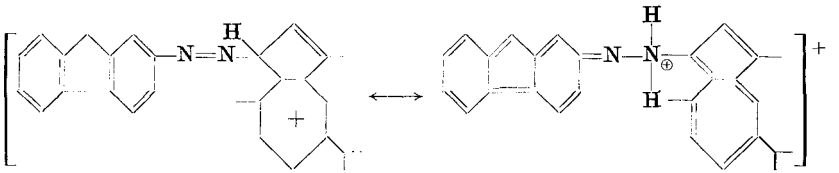


Fig. 2. Absorptionsspektren (UV-Gebiet)

IIIa)	Phenyl-azo-3-guajazulen	neutral
IIIb)	»	salzsauer
IVa)	Phenyl-azo-3-(1,2-benz-azulen-6-carbonsäureester)	neutral
IVb)	»	salzsauer
VIIa)	2′-fluorenyl-azo-3-(1,2-benz-azulen-6-carbonsäureester)	neutral
VIIb)	»	salzsauer

Die Absorptionsmaxima der Gesamtkurven liegen bei den Ausgangsazulenen im UV-Gebiet, bei allen 3 Azo-azulenen dagegen im sichtbaren Teil des Spektrums. Die stärker bathochrome Farbverschiebung bei der Bildung der Kationen der Fluorenyl-azo-azulene



beruht also zweifellos auf ihrer Fähigkeit sich durch mehr Grenzformen beschreiben zu lassen, wie am Beispiel des 2-Fluorenyl-azo-guajazulens V als Mesomerie zwischen Ammonium- und Carbenium-ionen wiedergegeben ist.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit erschien eine Mitteilung von A. G. Anderson jr. und Mitarbeitern[20]) über elektrophile Substitution des Grundazulens, in der die amerikanischen Forscher zu ähnlichen Ergebnissen über den Reaktionsmechanismus und die Reaktionsstellen der Azotierung gelangen.

Dem Leuna-Werk, in dessen Laboratorien und mit dessen Unterstützung der eine von uns (W. Ziegenbein) die vorliegende Arbeit durchführen durfte, sprechen wir unseren Dank aus.

Beschreibung der Versuche

Phenyl-azo-3-guajazulen

In die Lösung von festem Phenyl-diazoniumchlorid aus 0,35 g Anilin-HCl in 2 ccm abs. Äthanol wurde bei 10° 0,5 g Guajazulen, in wenig Eisessig gelöst, unter Umschwenken eingetropft, wobei die Farbe sofort von Blau in intensiv Rot umschlug und die rotbraune Azoverbindung ausfiel. Sie wurde abgesaugt, mit Wasser und wenig Alkohol gewaschen auf Ton abgepreßt und aus kalter alkoholischer Lösung mit Wasser in braunen prismatischen Stäbchen vom Schmp. 115° ausgefällt.

$C_{21}H_{22}N_2$ (302,40)	Ber.	C 83.41	H 7,33	N 9,26
	Gef.	» 83,43	» 6,97	» 9,06

Mol.-Gew. 290,5 (ebulliosk. in Äthanol).

Umschlagsintervall des Phenyl-azo-3-guajazulens

Eine 0,1-proz. Lösung der Azo-Verbindung in Äthanol wurde als Pufferlösung mit Essigsäure-Acetat versetzt.

p_H der Pufferlösung	Farbton
2,88	rot
3,51	»
4,28	orange
4,76	gelb

Titrationen mit der Azo-Verbindung als Farbindikator gaben innerhalb der üblichen Fehlergrenze liegende Resultate.

Phenyl-azo-3-(1,2-benzazulen-6-carbonsäure-äthylester)

In die Lösung von festem Phenyl-diazoniumchlorid aus 0,055 g Anilin-HCl in wenig abs. Alkohol ließ man die Lösung von 0,080 g 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylester in 55 ccm Äthanol unter Kühlung und Rühren einfließen. Nach kurzer Zeit war Farbumschlag nach Braun erfolgt und nach einigen Stunden

[20]) J. Amer. chem. Soc. **75**, 4080 (1953).

hatte sich die Azo-Verbindung in prismatischen braunen Stäbchen abgeschieden, die nach dem Umkristallisieren aus heißem Äthanol bei 133° schmolzen. Die bräunlich-gelbe Farbe der Lösung in wäßrigem Alkohol schlägt mit stärkeren Säuren nach Rot um.

$C_{23}H_{18}O_2N_2$ (354,4)	Ber.	C 77,93	H 5,12	N 7,91
	Gef.	» 77,46	» 4,75	» 8,10

2'-Fluorenyl-azo-3-(1,2-benzazulen-6-carbonsäure-äthylester)

In die Lösung von 0,050 g 1,2-Benzazulen-6-carbonsäure-äthylester in 45 ccm Äthanol wurde eine Aufschlämmung von 0,046 g 2-Fluorenyl-diazoniumsalz[21]) in 5 ccm Äthanol eingerührt, wobei Farbumschlag nach Braun erfolgte. Bei Eiskühlung schieden sich braune Nädelchen aus, deren Menge sich nach Einengen der Mutterlauge i. V. noch vermehrte. Aus Äthanol oder Cyclohexan umkristallisiert schmolzen sie bei 178,5—179,5°. Die Farbe ihrer braungelben Lösung in Alkohol schlägt mit verd. Säuren nach Blau um. In konz. Schwefelsäure löst sich die Azoverbindung mit tiefblauer Farbe.

$C_{30}H_{22}O_2N_2$ (442,49)	Ber.	C 81,43	H 5,01	N 6,33
	Gef.	» 81,86	» 5,40	» 6,25

2'-Fluorenyl-azo-3-guajazulen

Die Lösung von 0,50 g Guajazulen und von wenig festem NaOH in wenig Äthanol wurde in die kalte, alkoholische Lösung von 0,56 g 2-Fluorenyl-diazoniumchlorid eingerührt, wobei sofort ein Farbumschlag nach Rotbraun eintrat und sich ein rotbrauner Niederschlag abschied, der schlecht filtrierbar war und sich nicht umkristallisieren ließ. Die Farbe der bräunlichen alkoholischen Lösung schlug bereits mit Essigsäure nach Blau um und schied mit verdünnter HCl nach einiger Zeit ein violettes Salz aus.

2'-Fluorenyl-azo-3-(1,2-benzazulen)

In die Lösung von 0,075 g 1,2-Benzazulen in wenig Äthanol wurde eine alkoholische Aufschlämmung von 0,096 g 2-Fluorenyl-diazoniumchlorid eingerührt, wobei sofort Farbumschlag nach Dunkelrot erfolgte. Bei Eiskühlung schied sich eine braunviolette Ausscheidung ab, die in Cyclohexan über Aluminiumoxyd als violettbraune Zone wanderte. Der feste rotbraune-pulvrige Farbstoff schmolz bei 170—173°. Die Farbe seiner gelbbraunen alkoholischen Lösung schlug mit verd. Säuren nach Blau um.

3-(1,2-Benzazulenyl)-azo-benzol-sulfonsäure-4

In die kalte wäßrig-alkoholische Lösung von 0,040 g p-Diazo-benzol-sulfonsäure wurde die kalte Lösung von 0,040 g 1,2-Benzazulen unter Rühren eingetropft, wobei sofort intensive Rotfärbung eintrat. Nach 2-tägigem Stehen hatte sich ein brauner Niederschlag abgeschieden, der, mit Wasser gewaschen und getrocknet, ein rotbraunes umschmelzbares, in verd. wäßrigen Alkalien mit gelber bis brauner Farbe lösliches Pulver bildete. Die Farbe der Lösung schlug mit verd. Säuren nach Rot um.

$C_{20}H_{14}O_3N_2S$ (362,4) Ber. S 8,85 Gef. S 8,86

[21]) O. Diels, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1758 (1901).

Über bi- und polycyclische Azulene XVIII*)

Die Sulfonierung des Guajazulens

Von *Wilhelm Treibs* und *Werner Schroth*[1])

(Mit 2 Figuren im Text)

Ihre quantenmechanische Auslegung als „nichtbenzoide aromatische Kohlenwasserstoffe" fordert, daß die Azulene ebenso wie die benzoiden Aromaten „zu elektrophilen Substitutionen befähigt sind". In der vorhergehenden Mitteilung XVII*) untersuchten wir die Fähigkeit zur Azotierung und legten die bevorzugten Substitutionsstellen 1(=3) durch ein Ausschlußverfahren fest. Als Ausgangsazulen und Modellverbindung für sulfonierende Substitutionen stand uns das Guajazulen (1,4-Dimethyl-7-Isopropyl-azulen) zur Verfügung, das aus einem azulenbildenden tertiären Alkohol des ätherischen Öls von Eucalyptus dives durch Wasserabspaltung und Dehydrierung leicht in reichlicher Menge zugänglich war.

Bereits 1914 stellte Sherndal[2]) im Verlaufe einer ersten orientierenden Untersuchung über aus ätherischen Ölen dargestellte Azulene eine Sulfonsäure mittels Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid her, ohne genauere Angaben über Zusammensetzung und chemische Eigenschaften zu machen. Mit Soda erhielt er ein Natriumsalz, dessen violette wäßrige Lösung mit Lösungen von Ca- und Ba-salzen Niederschläge gab. Trotz der verschiedensten Variationen befriedigte uns diese relativ milde Arbeitsweise nicht, da daneben erhebliche Mengen meist grüner Nebenprodukte entstanden und da der notwendige Überschuß an Schwefelsäure und Essigsäure-anhydrid die Aufarbeitung erschwerte.

Eine befriedigende Darstellung der wasserlöslichen Guajazulensulfonsäure I und ihrer Derivate erzielten wir schließlich durch schonende Einwirkung des Schwefeltrioxyd-Dioxan-adduktes[3]) auf das Azulen. Die Säure wurde als Natriumsalz isoliert, das sich aus wäßriger Lösung sowohl in blauen Nadeln wie auch in grünblauen vier- und sechs-eckigen Plättchen ausschied. Die Mutterlauge dieses Sulfonats war tiefrot gefärbt und enthält nach dem UV-Spektrum noch ein weiteres Azulen-sulfonat, das bisher noch nicht rein erhalten werden konnte.

---

*) Liebigs Ann. Chem. **586**, 194 (1954).

[1]) Diplomarbeit Werner Schroth, Universität Leipzig 1953.

[2]) J. Amer. chem. Soc. **37**, 170 (1915).

[3]) C. M. Suter, P. B. Evans, J. M. Riefer, J. Amer. chem. Soc. **60**, 538 (1938).

Das Natriumsalz der Guajazulen-sulfonsäure (I) ist in Wasser mit violetter, in Alkohol mit blauer Farbe löslich. Durch Zusatz von 2n-Lauge wird es aus seiner wäßrigen Lösung ausgefällt und durch heiße konz. Lauge unter Rückbildung von Guajazulen neben Zersetzungsprodukten zerlegt. Während das reine, trockene Sulfonat beständig ist, zersetzt sich das alkoholfeuchte Salz im Verlauf einiger Tage teilweise in Guajazulen und harzige Produkte. Das trockene Salz schmilzt bei 98° und spaltet oberhalb 105° Guajazulen ab. Seine wäßrige Lösung wird dagegen auch durch längeres Sieden nicht verändert. Versuche der Methylierung der Sulfonsäure mit Dimethylsulfat bei geringem Laugeüberschuß führten zur Zersetzung. Bei Zusatz einer geringen Menge 2n-Salzsäure schlug die violette Farbe der verd. wäßrigen Sulfonatlösung nach farblos bis schwachgelb um. Durch Neutralisierung oder Zugabe von wenig Alkohol wurde die Ausgangsfarbe wiederhergestellt.

Aus der wäßrigen Lösung des Natriumsalzes der Sulfonsäure fielen bei Zusatz von Ba-,Pb- oder Ag- salzlösungen die entsprechenden Salze aus. Das Bleisalz kristallisiert aus heißem Wasser in blauen Nadeln, das Silbersalz aus wenig Alkohol in grünblauen, thermisch unbeständigen Plättchen, die in Pyridin ziemlich leicht löslich sind.

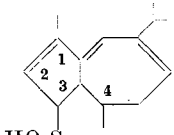
Die Anilin- und p-Toluidin-salze konnten leicht durch Umsetzung des Natriumsalzes mit Anilin- bzw. p-Toluidin-hydrochlorid[4]) in schwach essigsaurer Lösung erhalten werden. Sie besitzen definierte Schmelzpunkte und sind zur Identifizierung der Sulfonsäure geeignet.

Da nach den Berechnungen von R. D. Brown[5]) auch für die elektrophile Substitution von Azulenen durch die Sulfonsäure-gruppe in erster Linie die C-atome 1(≡3) in Frage kommen, versuchten wir analog wie bei der Azo-substitution auch hier die Eintrittsstelle durch ein Ausschlußverfahren zu ermitteln. Falls die Sulfonsäuregruppe das C-atom 3 besetzt hatte, mußte mit Diazoniumsalzen die Kupplung zur Azoverbindung unterbleiben, oder zumindest sehr erschwert sein. Überraschenderweise zeigte sich nun aber, daß Phenyl-diazonium-chlorid, selbst unter schonendsten Bedingungen- in methanolischer oder wäßriger Lösung, neutral oder schwach salzsauer — ziemlich rasch, und zwar stets unter Verdrängung der $-SO_3Na$-gruppe, kuppelte. Die resultierende Azoverbindung kristallisierte in schwarzbraunen Nadeln und war nach Analyse, Schmelzpunkt und Misch-schmelzpunkt mit dem früher aus Guajazulen und Phenyl-diazonium-chlorid erhaltenen Phenyl-azo-3-guajazulen (II)*) identisch. Auch mit der stöchiometrischen Menge

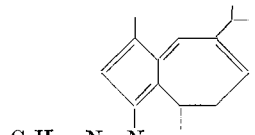
[4]) Vgl. Derneer, J. org. Chemistry **7**, 581 (1942).
[5]) R. D. Brown, Trans. Faraday Soc. **44**, 984 (1948); **45**, 296 (1949).

diazotierter Sulfanilsäure trat Kupplung unter Verdrängung der Sulfonsäure-gruppe ein. Die entstandene 3-(Guajazulenyl)-azobenzolsulfonsäure (III) wurde als Natriumsalz in schwarzbraunen Kristallen gewonnen.

Die Substitutionsstelle der Sulfonsäure-gruppe wird also durch ihre Verdrängung bei der Kupplung mit Diazoniumsalzen durch Azokomponenten am C-atom 3 des Azulengerüstes festgelegt.



I



II [III: $HO_3S \cdot C_6H_4 \cdot N{=}N$]

Der Eintritt der Sulfonsäure-gruppe am C-atom 3 bestätigt die Berechnungen von R. D. Brown[5]) wonach durch Ausbildung eines aromatisierenden π-Elektronensextetts im Siebenring eine anionische Stelle an C_3 induziert wird, die die Ursache der elektrophilen Substitutionen ist.

Die freie Guajazulen-3-sulfonsäure wurde aus ihrem Bleisalz durch Zerlegung mit H_2S sowie aus dem Silbersalz mittels Salzsäure als amorphe, hygroskopische Verbindung erhalten, die Kongopapier blau färbte und unscharf bei 80—100° schmolz. Sie wurde nicht analysenrein erhalten, ließ sich aber mittels Diazomethans in den stabilen Methylester überführen.

Eine Analogie zu diesem Verhalten zeigt sich bei gewissen substituierten β-Naphtholen, bei denen Diazo-Komponenten ausschließlich an C_1 unter Verdrängung dort befindlicher Substituenten (Halogen, Carboxyl, Sulfonsäuregruppe) kuppeln. Dagegen kuppelt 1-Methyl-naphthol-2 nicht.

Beim Versuch der Darstellung von Estern der Guajazulen-3-sulfonsäure versagte die übliche Methode der Reaktion des Silbersulfonats mit Alkyljodiden in wasserfreien Lösungsmitteln (Äther, Alkohol, Aceton, Benzol). Als Reaktionsprodukte wurden Guajazulen und Jodsilber festgestellt. Als wir nunmehr die Umsetzungen in wäßriger Lösung ausführten, erhielten wir die erwarteten Ester in guter Ausbeute. Ihre vereinfachte Darstellung ist unmittelbar aus dem Natrium-sulfonat durch Zusatz überschüssiger Silbernitratlösung und darauffolgende Behandlung mit Alkyljodid möglich.

Die Methyl- und Äthylester der Guajazulen-3-sulfonsäure kristallisieren in violetten, beständigen Plättchen und zeigen scharfe

Schmelzpunkte. Durch alkoholische Lauge werden sie bei Zimmertemperatur langsam verseift. In konz. nicht aber in verd. Salzsäure lösen sie sich farblos bis schwach gelb und werden durch Wasserzusatz wieder als violette Ester abgeschieden. Aufkochen der salzsauren Lösung verseift zur Sulfonsäure.

Von besonderem Interesse ist aus präparativen Gründen das Sulfochlorid, das sich wie erwartet als sehr unbeständig erwies und weder durch Einwirkung von Thionylchlorid noch von Phosphorpentachlorid aus dem Natriumsalz gewinnen ließ. Bei beiden Umsetzungen entstanden grüne undefinierte Produkte. Schließlich gelang seine Darstellung mit Phosphortrichlorid in Pyridin. Es kristallisierte aus Petroläther in dunkelvioletten Quadern und derben Platten. Die Lösung in Äther war rubinrot, in Petroläther karminrot bis violett gefärbt. Die ätherische Lösung ist ziemlich beständig, die alkoholische wird schnell grünblau. In Acetonlösung erfolgt auf Wasserzusatz rasch Hydrolyse zur freien Sulfonsäure I. Über das Sulfochlorid führten wir vorerst folgende Abwandlungen durch: Mit Phenol in Pyridin entstand der Phenylester, violette bis kupferrote Plättchen. Analog wurden mit Methanol und Äthanol die bereits oben beschriebenen Methyl- und Äthylester erhalten. Aus der NH_3-haltigen Acetonlösung konnten wir das Guajazulen-3-sulfonamid in grünblauen Nadeln gewinnen, das sich als äußerst stabil selbst bei längerem Sieden mit konz. wäßriger Salzsäure erwies, in der es unter Aufhellung löslich ist. Seiner chemischen Natur entsprechend löste es sich in verd. Lauge mit violetter Farbe. Vielleicht kommt dieser Verbindung auch pharmakologische Bedeutung zu. An substituierten Amiden stellten wir aus dem Sulfochlorid das Guajazulen-3-sulfanilid in glänzenden rotvioletten Nadeln und das 3′(Guajazulen-3-sulfonamid)-2′,5′,6′, trimethyl-pyridin in ultramarinblauen Nadeln dar. Letzteres Amid entstand aus dem Säurechlorid und asymm. β-Amino-collidin[6]).

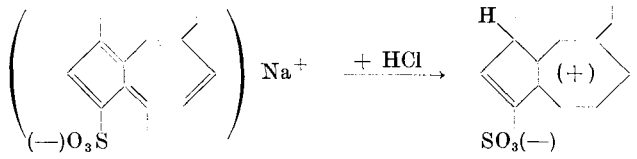
Im Gegensatz zum oben beschriebenen Verhalten der Guajazulen-3-sulfonsäure gegenüber Diazoniumsalzen werden die Sulfonsäureester und das Sulfonsäure-amid selbst bei Einwirkung von Phenyldiazoniumchlorid unter energischen Bedingungen — starker Überschuß der Diazonium-komponente und längere Einwirkungsdauer — in der Hauptmenge unverändert zurückgewonnen. Eine Verdrängung tritt hier also nicht oder nur äußerst schwierig ein.

Die mit Farbaufhellung verbundene Salzbildung, durch Addition eines Protons an die 1(≡3)-Stellung des Azulengerüstes[7]), die

[6]) Für die Überlassung des 3-Amino-2,5,6-trimethylpyridins danken wir Herrn Dr. Fr. Melichar.

[7]) Vgl. Pl. A. Plattner, E. Heilbronner u. S. Weber, Helv. chim. Acta **35**, 1036 (1952); E. Heilbronner u. M. Simonetta, Helv. chim. Acta **35**, 1049 (1952).

bei alkylierten Azulenen erst mit ziemlich konz. Mineralsäuren eintritt, erfolgt bei Salzen der Guajazulen-3-sulfonsäure bereits mit sehr verd. Mineralsäuren. Sie kann als p_H-abhängiges Gleichgewicht zwischen Azulen-sulfonat und Protonaddukt betainischen Charakters gedeutet werden:



Orientierende Extinktionsmessungen ergaben, daß in 1,4 millimolarer wäßriger Lösung bei p_H 1,8 bereits etwa 50%, bei p_H 0,6 schon 90% des Natriumsulfonates aufgehellt sind. Auch die für Sulfonsäure-ester ungewöhnliche, oben beschriebene säurekatalysierte Verseifung der Ester der Guajazulen-3-sulfonsäure durch konz. Salzsäure dürfte sich durch die Kernaddition des Protons erklären lassen.

Der Einfluß der Sulfogruppe und der von ihr abgeleiteten Substitutionsgruppen auf die Absorption im UV-Gebiet ist gering (Fig. 2). Die Spektren zeigen die charakteristische Struktur des Guajazulens. Die Absorptionsbanden liegen fast an der gleichen Stelle. Eine charakteristische Abweichung zeigt das durch 5n-HCl aufgehellte Natriumsulfonat (Kurve 4). Seine erste Absorptionsbande liegt um 10 mμ kurzwelliger als in neutraler wäßriger Lösung (Kurve 3), entsprechend der ersten Absorptionsbande des Guajazuleniumions nach Plattner und Mitarb.[7]). Stärkere Abweichungen zeigen die Banden des Sulfochlorids (Kurve 11), wodurch der stark polare Einfluß des Chlors seinen Ausdruck findet.

Wie stets in der Azulenchemie kommen die spezifischen Einflüsse von Substituenten im sichtbaren Spektrum stärker zum Ausdruck, sind aber auch oftmals schwieriger zu deuten. Die Sulfogruppe in allen ihren Abwandlungen als elektrophile Seitenkette wirkt hyspochrom (Fig. 1). Dieser Effekt wird in wäßriger Lösung der Säure und ihrer Salze — wohl als Folge der ionischen Dissoziation — noch verstärkt (Kurve 3). Abwandlung der Sulfonsäuregruppe zu Amiden (Kurven 5, 6 und 7) verschiebt das Hauptmaximum noch stärker nach dem kurzwelligen Teil. Am stärksten wirksam im gleichen Sinne ist wie zu erwarten — bes. in polaren Lösungsmitteln — die Sulfochloridgruppe (Kurve 11 und 12). Zum besseren Vergleich sind in folgenden Tab. die Absorptionsmaxima im fallenden Sinne zusammengestellt:

Guajazulen	(Alkohol)	603	Methylester	(Alkohol)	547
Natriumsulfonat	»	588	Äthylester	»	546
»	(H_2O)	578	Phenylester	»	540
Amid	(Alkohol)	566	Chlorid	(Petroläther)	537
Anilid	»	561	Chlorid	(Äther)	534
Collidylamid	»	556			

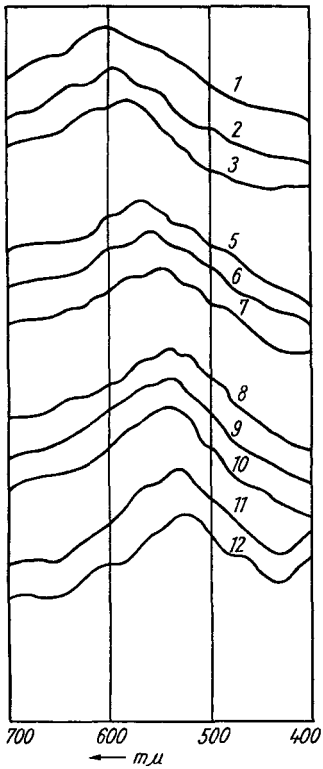


Fig. 1. Absorptionsspektren (sichtbares Gebiet)

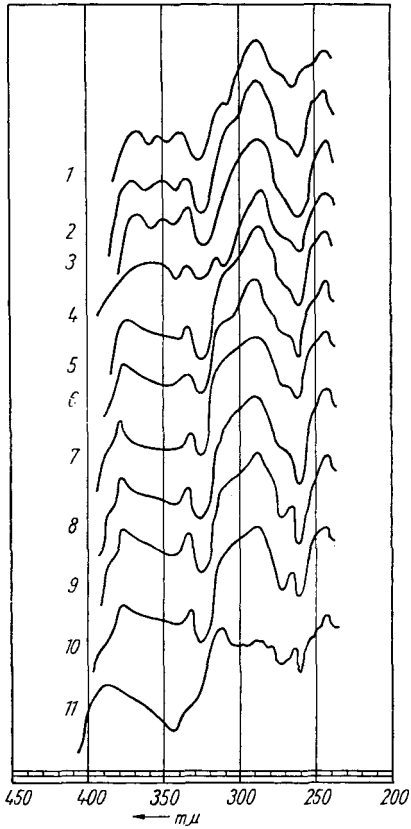


Fig. 2. UV-Spektren

1. Guajazulen (Alkohol)
2. » -3-sulfonsaures Natrium »
3. » » (Wasser)
4. » » (5n-wäßr. HCl)
5. » -3-sulfamid (Alkohol)
6. » -3-sulfanilid »
7. 3′ (Guajazulen-3-sulfamif)-collidin »
8. Guajazulen-3-sulfonsäure-methylester »
9. » » -äthylester »
10. » » -phenylester »
11. » -sulfochlorid (Petroläther)
12. » » (Äther)

Man muß aus diesem recht erheblichen hypsochromen Einfluß von nicht direkt azulenständigen Gruppen schließen, daß diese Gruppen und Elemente (—OR,—NH_2,—NHR,—Cl) über das positivierte Schwefelatom den Azulenrest verschieden stark polarisieren, um so stärker, je elektronegativer sie sind.

Die Spektren wurden im UV-Gebiet in unserem Institut von Herrn Dipl.-Chem. Hofmann mit dem Spiegel-Monochromator Zeiss im sichtbaren Gebiet im Fotolabor der Agfa-Wolfen mit dem Spektraldensographen angefertigt, wofür wir Herrn Dr. E. Rolle danken.

Die Untersuchungen über die Sulfonierung von Azulen werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche

Na-Salz der Guajazulen-3-sulfonsäure (I)

19,8 g (= $^1/_{10}$ Mol) Guajazulen in der eben notwendigen Menge Äthylenchlorid gelöst, wurden unter Feuchtigkeitsabschluß bei 0° langsam zur Äthylenchloridsuspension des SO_3-Dioxan-Adduktes gegossen, hergestellt aus 16,9 g Dioxan in 57 g Äthylenchlorid, worin unter Kühlung 15,1 g SO_3 aus 60-proc. Oleum eindestilliert waren. Unter dauerndem Rühren war nach 8 Min. bei 18—20° weitgehende Homogenisierung der anfänglichen Suspension eingetreten. Nach raschem Zugeben von 300 g zerstoßenen Eises wurde die entstandene dunkelviolette Lösung vorsichtig mit 21 g kalzinierte Soda versetzt, worauf das Natriumsulfonat in feinen blauen Nadeln ausfiel. Das abgesaugte Salz wurde mit wenig Eiswasser gewaschen und schließlich mehrmals mit Äther gespült. (Das wäßrige Filtrat war rotviolett gefärbt und konnte durch fraktionierte Extraktion mit Isoamylalkohol zu einer tiefroten zersetzlichen Lösung gereinigt werden.)

Für die weitere Reinigung des Sulfonates eignete sich sowohl Methanolextraktion im Rademacherschen Heißextraktor[8]) (besonders bei kleineren Mengen) als auch Rekristallisation aus wenig Wasser. (Aus der Mutterlauge ließ sich mit Natronlauge rohes Sulfonat wieder gewinnen.)

Das Natriumsulfonat (Gesamtausbeute 53% d. Th.) kristallisierte aus Wasser in blauen Nadeln oder grünblauen Plättchen (bei verzögerter Kristallisation); es löst sich in Wasser mit violetter, in Alkohol mit blauer, in Essigsäure-anhydrid mit blauer Farbe. Die Lösung in Salzsäure ist farblos bzw. schwachgelb. Es ist unlöslich in Natronlauge.

$C_{15}H_{17}O_3SNaH_2O$ (318,21) (Nadeln)

Ber.	C 56,63	H 5,97	S 10,08	Na 7,23
Gef.	» 56,33	» 6,21	» 10,43	» 7,36

Die folgenden Sulfonate wurden aus der wäßrigen, schwach essigsauren Na-Sulfonat-Lösung durch Zusatz entsprechender Metallsalzlösungen abgeschieden.

Ba-sulfonat mit $BaCl_2$; blaue, amorphe Substanz, sehr wenig löslich in Wasser.

$C_{15}H_{17}O_3SBa/2$ (345,97) Ber. Ba 19,85 Gef. Ba 19,87

[8]) Chemiker-Ztg. **26**, 1177 (1902).

Pb-sulfonat, mit Bleiacetat; aus H_2O rekristallisiert blaue Nadeln; wenig löslich in Wasser und Alkohol.

Ag-sulfonat, mit $AgNO_3$; aus Äthanol vorsichtig rekristallisiert grüne Plättchen; etwas löslich in Wasser (violett), Alkohol (blau); leicht löslich in Pyridin (blau).

$C_{15}H_{17}O_3SAg\ ^1/_2\ H_2O$ (393,23)

Ber. C 45,81 H 4,61 Ag 27,43
Gef. » 45,81 » 4,39 » 27,24

Anilin-hydrosulfonat, aus Wasser-Äthanol vorsichtig rekristallisiert, preußischblaue Nadeln, die bei 154° schmolzen (Zers.); sehr wenig löslich in Wasser, löslich in Alkohol (blau).

$C_{21}H_{25}O_3NS$ (371,47) Ber. C 67,89 H 6,78
Gef. » 67,43 » 6,74

p-Toluidin-hydrosulfonat, aus Wasser-Äthanol ultramarinblaue Nadeln, die bei 165° (Zers.) schmolzen.

$C_{22}H_{27}O_3NS$ (385,47) Ber. C 68,54 H 7,05
Gef. » 68,49 » 7,10

Freie Sulfonsäure I. Bei Zerlegung des Pb-Salzes in alkoholischer Suspension mit H_2S erfolgte Rückbildung zum Ausgangsazulen. Da bei der gleichen Arbeitsweise in wäßriger Suspension das überschüssige Wasser nicht ohne Zersetzung i. V. abdestilliert werden konnte, wurde das von PbS befreite violette Filtrat bei 15 Torr über P_2O_5 und CaO eingedunstet. Nach 30 Stunden verblieben als Rückstand violette hygroskopische Krusten, die unscharf bei 80—100° schmolzen und sich in Wasser getrübt violett und in Alkohol sowie in Anilin mit blauer Farbe lösten. Infolge der Zersetzlichkeit zu grünblauen Produkten gelang eine Reindarstellung der Sulfonsäure noch nicht. Aus der alkoholisch-ätherischen Suspension der Sulfonsäure wurde mit Diazomethan der Methylester gewonnen, aus der wäßrigen Lösung mit Toluidin-hydrochlorid das Hydrosulfonat vom Schmp. 165° erhalten.

Guajazulen-3-sulfochlorid

Zu 2,4 g mehrfach umkristallisiertem und über P_2O_5 getrocknetem Natriumsulfonat, in 28 ccm trockenem Pyridin suspendiert, wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren und Feuchtigkeitsabschluß langsam 10 ccm PCl_3 getropft; schließlich wurde im 50—60° warmen Wasserbad kurz erwärmt. Das rotviolette Reaktionsprodukt wurde vorsichtig in einen Liter Äther, der mit der gleichen Menge Eiswasser unterschichtet war, gegeben. Die weinrote ätherische Lösung wurde mit Wasser, Natronlauge, Salzsäure und Sodalösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Diese Lösung des rohen Chlorids eignete sich unmittelbar zur Weiterverarbeitung auf Ester und Amide.

Zur Reindarstellung des Chlorids wurde ein Teil der ätherischen Lösung i. V. eingeengt. Der violette Rückstand bildete nach 2-maligem, vorsichtigem Umkristallisieren aus leichtsiedendem Petroläther dunkelviolette Platten, die sich zwischen 80 und 88° schnell und intensiv zersetzten. Das Chlorid löst sich in Benzol und Äther mit rubinroter Farbe und zersetzt sich an der Luft.

$C_{15}H_{17}O_2SCl$ (296,8) Ber. Cl 11,94 Gef. Cl 11,28

Methylester. a) Aus der freien Säure I. Die in wenig Methanol gelöste Säure wurde mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, wobei Farbumschlag nach

Violett eintrat. Der vom Lösungsmittel befreite Methylester stimmte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser völlig mit dem unter b) beschriebenen Ester überein.

b) Aus dem Na-Sulfonat. 170 mg Sulfonat wurden in 4 ccm Wasser gelöst und mit 0,25 ccm 20-proc. $AgNO_3$-Lösung versetzt, wobei eine tiefgrüne Suspension des Ag-sulfonats entstand. Nach Zugabe von 0,7 ccm Methyljodid wurde stark geschüttelt, zur Vervollständigung der Reaktion mehrere Minuten auf dem Wasserbad gekocht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand (50% d. Th.) kristallisiert aus Aceton-Wasser in violetten Plättchen vom Schmp. 100°, ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton mit rotvioletter und in konz. Salzsäure mit schwach gelber Farbe.

$C_{16}H_{20}O_3S$ (292,38)	Ber.	C 65,72	H 6,89
	Gef.	» 65,92	» 6,94

c) Aus dem Sulfochlorid. Die rohe ätherische Säurechloridlösung wurde mit Methanol und wenig Pyridin versetzt und i. V. eingeengt. Der aus Aceton-Wasser umkristallisierte Rückstand war identisch mit dem unter b) beschriebenen Ester.

Äthylester. a) Aus Na-sulfonat mit Äthyljodid, auf die gleiche Art wie der Methylester gewonnen; aus Aceton-Wasser violette Plättchen vom Schmp. 111,5°.

$C_{17}H_{22}O_3S$ (306,38)	Ber.	C 66,64	H 7,23
	Gef.	» 66,90	» 7,15

b) Aus dem Säurechlorid und Äthanol wird er wie der Methylester erhalten.

Phenylester. Die ätherische Säurechloridlösung wurde mit einer geringen Menge wasserfreien Phenols bei Gegenwart von wenig Pyridin versetzt und i. V. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde i. V. auf 75° erhitzt. Die Umsetzung war von einem deutlichen Farbumschlag nach violett begleitet. Als Nebenreaktion erfolgte aus nicht näher untersuchten Gründen Verseifung zur Sulfonsäure. Der Ätherauszug wurde mehrfach neutral und alkalisch ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Phenylester schied sich nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser in rotvioletten bis kupferroten Plättchen ab, die bei 113° schmolzen und sich in Alkohol mit rotvioletter bis carminroter Farbe lösten.

$C_{21}H_{22}O_3S$ (354,47)	Ber.	C 71,16	H 6,26
	Gef.	» 71,52	» 6,52

Guajazulen-3-sulfamid

Die acetonische Lösung des Sulfochlorides wurde unter Eiskühlung mit trockenem Ammoniak gesättigt. Nach 24 Stunden war Farbumschlag nach violett eingetreten. Das Sulfamid wurde durch Wasserzusatz ausgeschieden und bildete nach Umkristallisieren aus Äthanol, Essigester oder Aceton-Wasser matt grünblaue verfilzte Nadeln vom Schmp. 203° (Zers.). Es ist unlöslich in kaltem, etwas in heißem Wasser und löst sich in Aceton und in n-Natronlauge mit violetter und in halbkonz. wäßriger Salzsäure mit schwachgelber Farbe.

$C_{15}H_{19}O_2NS$ (277,36)	Ber.	C 64,95	H 6,90	N 5,05
	Gef.	» 64,69	» 6,83	» 5,30

Guajazulen-3-sulfanilid. Die rohe Säurechloridlösung in Äther wurde mit einem geringen Überschuß von Anilin versetzt und das Lösungsmittel i. V. vorsichtig abgesaugt. Der verbliebene Rückstand wurde i. V. auf 80° erwärmt, in Äther

gelöst, sauer ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Vertreiben des Lösungsmittels schied sich das Anilid aus Aceton-Wasser in glänzend rotvioletten Nadeln ab, die bei 160,5° schmolzen und sich in Äther, Benzol und heißer verd. Natronlauge mit violetter Farbe lösten, aber unlöslich in kaltem Petroläther waren.

$C_{21}H_{23}O_2NS$ (353,45)	Ber.	C 71,36	H 6,55
	Gef.	» 71,17	» 6,25

Die Umsetzung des Säurechlorids mit asymm. β-Kollidin erfolgte analog der Aniliddarstellung. Das Kollidylamid kristallisierte aus Aceton-Wasser in ultramarinblauen Nadeln vom Schmp. 165° und löste sich in Äther, Benzol, Essigester und heißer verd. Natronlauge mit violetter Farbe.

$C_{23}H_{28}O_2N_2S$ (396,51)	Ber.	C 69,67	H 7,12
	Gef.	» 69,60	» 7,59

Kupplung der Guajazulen-3-sulfonsäure mit Phenyl-diazonium-chlorid

1. In wäßriger, salzsaurer Lösung. 46 mg Natriumsulfonat in 2,5 ccm Wasser gelöst, wurden mit 0,75 ccm einer diazotierten Anilinlösung (aus 0,28 g Anilin in 3,5 ccm 2n-wäßriger Salzsäure und 0,22 g $NaNO_2$ in 1,5 ccm H_2O) versetzt, wobei ein sofortiger Farbumschlag nach Tiefrot die eingetretene Azotierung anzeigte. Bei vorsichtigem Zusatz wäßriger Sodalösung schied sich ein teilweise kristalliner Substanzbrei aus. Auch mit konz. HCl konnte die Azoverbindung als ätherunlösliches Salz in tiefroten wenig beständigen Nädelchen ausgefällt werden, die sich aus wäßrig-methanolischer Salzsäure umkristallisieren ließen und in wäßriger Lösung mit wenig Soda die tiefbraunen Kristalle des Azoazulens regenerierten. Das Azoazulen wurde aus wäßrigem Methanol umkristallisiert.

2. In wäßriger, neutraler Lösung. Festes Phenyl-diazonium-chlorid wurde in wenig Eiswasser gelöst und in geringem Überschuß zur wäßrigen Lösung des Natriumsulfonates gefügt. Die Kupplung erfolgte träger als oben. Nach einigen Minuten schieden sich aus der violett-opaleszierenden Reaktionslösung schwarze Kristall-Konglomerate ab, die aus Methanol mit Sodalösung ausgefällt und aus wäßrigem Methanol umkristallisiert wurden.

3. In neutraler Methanol-Lösung. Die Kupplung des Natrium-sulfonats mit Phenyl-diazonium-chlorid in Methanol erfolgte in wenigen Min. Durch Zusatz wäßriger Sodalösung wurde das Azoprodukt kristallin ausgeschieden, und aus wäßrigem Methanol rekristallisiert. Die nach 1., 2. 3. resultierenden Azo-verbindungen waren identisch und bildeten schwarzbraune prismatische Stäbchen mit grünlichem Oberflächenglanz vom Schmp. 113°, die sich in Alkohol und in Äther mit brauner Farbe, in Wasser kaum lösten. Die Mischprobe mit Phenyl-azo-3-guajazulen ergab keine Schmelzpunktdepression.

Kupplung der Guajazulen-3-sulfonsäure mit diazotierter Sulfanilsäure

Zur Lösung von 50 mg Na-sulfonat in 2,5 ccm H_2O wurden unter Kühlung 1,5 ccm einer wäßrigen Lösung von diazotierter Sulfanilsäure (2 g Sulfanilsäure in 5 ccm Natronlauge gelöst, dazu Lösung von 0,8 g $NaNO_2$ in 10 ccm H_2O gefügt; unter Eiskühlung hierauf die Lösung in 5 ccm 2n-wäßriger Salzsäure eingegossen) zugegeben, wobei sofort Farbumschlag nach Rot erfolgte. Mit konz. Salzsäure konnte ein Azosalz in roten Nadeln ausgeschieden werden, aus dem sich das entsprechende Azoazulen durch Soda in braunen Prismen regenerieren ließ.

Die gleichen Kristalle wurden auch direkt durch Zugabe wenig festen Natriumcarbonates zum Umsetzungsprodukt gewonnen. Die Azo-sulfonsäure ist wasserlöslich und besitzt keinen Schmp. Der Natriumgehalt entspricht einer Sulfosäuregruppe.

$C_{21}H_{21}N_2$ (SO_3Na) (404,45) Ber. Na 5,68 Gef. Na 5,10

Bei Versuchen Phenyl-diazonium-chlorid in essigsaurer Methanol-Lösung mit dem Sulfonsäure-methylester zu kuppeln wurde nach 5 Stunden die überwiegende Estermenge zurückgewonnen. In geringem Maße war die erfolgte Kupplung durch die Indikatoreigenschaften der Azoverbindung nachweisbar.

Auch das Sulfonamid zeigte trotz Verwendung eines großen Überschusses des Diazoniumsalzes nach 2 Stunden keine nennenswerte Kupplung.

Aus dem Natriumsulfonat, dem Methylester und dem Amid konnten keine Trinitrobenzolate erhalten werden. Das mehrfach zurückgebildete Ausgangsazulen wurde als Trinitrobenzolat, die (hydrolytisch) regenerierte Sulfosäure I als p-Toluidin-hydrosulfonat identifiziert.

Über bi- und polycyclische Azulene XIX*)

Die Synthese von 4,7-Dimethyl-azulen durch Dehydrierung von Butan

Von *Wilhelm Treibs* und *Rainer Klimke*[1])

(Mit einer Figur im Text)

Azulene werden durch Ringerweiterungen, durch Angliederung von Fünfringen an Siebenringe, sowie durch Dehydrierung natürlich vorkommender Hydroazulene dargestellt. Aus kleinen Bausteinen gelang bisher nur die Synthese des Grundazulens, das W. Reppe[2]) durch Polymerisation von Acetylen neben Cyclooctotetraen erhielt.

1952 wurden im Benzinwerk Böhlen bei der Dehydrierung von Butan zu Butylen grün gefärbte Flüssigkeiten als Nebenprodukte

*) XVIII. Mitteilung, W. Treibs u. W. Schroth, Liebigs Ann. Chem. **586**, 202 (1954).

[1]) Diplomarbeit Rainer Klimke, Universität Leipzig 1953.

[2]) Liebigs Ann. Chem. **560**, 93 (1948).

erhalten. Die Reaktion wird im allgemeinen so durchgeführt, daß in einem Röhrenofen vorerhitzte Paraffin-Kohlenwasserstoffe — in erster Linie Butan — in einem mit Katalysator (meist Chromoxyd auf Tonerde) gefüllten Reaktionsraum zu Butylen dehydriert werden, das seinerseits als Ausgangsprodukt für Polymerbenzine dient[3]). Neben Butylen wird stets etwas Butadien erhalten. Hinter den Spaltofen ist ein Separator geschaltet. Bei der dort herrschenden niedrigen Temperatur bildet sich durch Polymerisation die obenerwähnte grüngelbe, für den Dehydrierungsprozeß unerwünschte Flüssigkeit. Ihre Menge nimmt mit erhöhter Temperatur im Separator zu.

Eine Entstehung von Azulenen aus intermediär gebildetem Acetylen braucht nicht in Betracht gezogen zu werden, da bei den verhältnismäßig niedrigen Betriebstemperaturen bestimmt kein Acetylen entsteht. Dagegen ist Azulenbildung durch cyclisierende Polymerisation von Olefinen — in erster Linie von Buten und Butadien — durchaus wahrscheinlich. So erhielten wir nicht näher definierte Azulene auch bei dehydrierender Aromatisierung von Butylen im Laboratorium.

Die Vakuumdestillation des gelbgrünen flüssigen Polymerisats aus dem Separator führte zu einer tief blaugrün gefärbten Fraktion ziemlich engen Siedebereichs (140—180°/10), aus der die Azulene durch die gebräuchlichen Methoden mit 60-proc. Schwefelsäure oder Phorphorsäure ausgeschüttelt und durch Verdünnen mit Wasser regeneriert wurden. Je Liter Ausgangsflüssigkeit wurden 5 g Rohazulene erhalten, die bei der Destillation in niedrig siedenden Flüssigkeiten wie Benzol, Cyclohexan oder Propanol rein blau übergingen, während braune Verunreinigungen zurückblieben. Die Reinigung der Rohazulene läßt sich auch durch Chromatografieren über Aluminiumoxyd bewerkstelligen, doch ist die beschriebene Destillation mit einer Schleppflüssigkeit bequemer und für die Reinigung größerer Azulenmengen in Form einer Kreislaufdestillation besser geeignet.

Das gereinigte Azulen siedete von 113 bis 118°/0,5, wobei die letzte Fraktion im Kühler zu violettblauen Kristallen erstarrte. Aus den Vorläufen konnte eine weitere Menge kristallisierten Azulens durch Ausfrieren und Zentrifugieren gewonnen werden. Das kristallisierte Azulen schmilzt nach Sublimation i. V. bei 83°. Nach der Analyse des bei 161 bis 162° schmelzenden Trinitrobenzolats liegt ein Dimethyl- oder Äthylazulen $C_{12}H_{12}$ vor. Das von Pommer[4]) erstmalig dargestellte 5,8- oder besser 4,7-Dimethylazulen $C_{12}H_{12}$ gibt ein Trinitrobenzolat gleichen Schmp., konnte

[3]) Vgl. z. B. F. Spausta, Treibstoffe für Verbrennungsmotoren I, 202 (Springer-Berlin, 2. Aufl. 1953).

[4]) Liebigs Ann. Chem. **579**, 57 (1953).

aber nicht kristallisiert erhalten werden. Der enge Siedebereich des gereinigten flüssigen Azulengemisches macht wahrscheinlich, daß nur ein einziges Azulen oder ein Gemisch isomerer Azulene der gleichen Mol-größe vorliegt.

Die Spektren des kristallisierten und des flüssigen Azulenanteils im sichtbaren Gebiet, aufgenommen mit dem Spektraldensographen von Zeiss, sind sehr ähnlich (Fig. 1) und stimmen mit dem Spektrum des Azulens von Pommer in den wichtigsten Banden überein. Da das Trinitrobenzolat einer vorgereinigten Probe, für deren freundliche Überlassung wir Herrn Dr. Pommer danken, im Gemisch mit den Trinitrobenzolaten unseres Synthese-Azulens keine Schmelzpunktsdepression gab, dürften beide identisch sein.

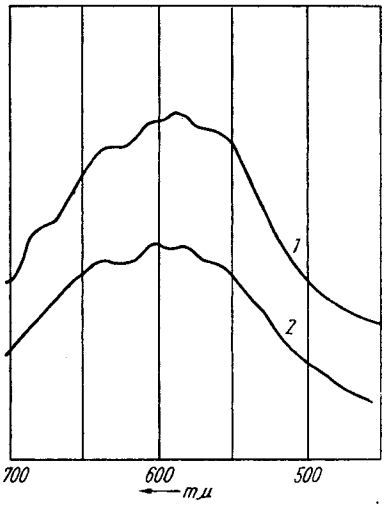
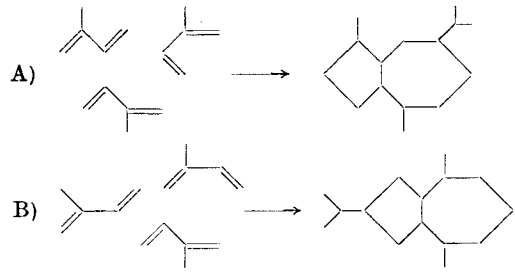


Fig. 1. Absorptionsspektren der Synthese-azulene
1. flüssiges Azulen
2. kristallisiertes Azulen

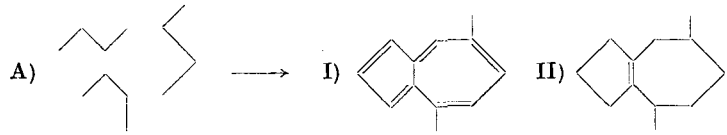
Die ausschließliche Bildung eines Azulens $C_{12}H_{12}$ bei der technischen Dehydrierung von Butan macht wahrscheinlich, daß es aus einem C_4-Baustein, also aus einem Buten, oder aus Butadien oder aus beiden gemeinsam, nicht aber aus einem kleinen Bruchstück des Butans durch cyclisierende Polymerisation und Dehydrierung entstanden ist. Für Butadien ergibt sich das folgende Reaktionsschema:

$$3\ C_4H_6 \longrightarrow C_{12}H_{18} \longrightarrow C_{12}H_{12} + 3\ H_2$$

In der Pflanze bilden sich bekanntlich aus Isopren oder seinen Vorstufen Hydroazulen-Gerüste nach folgenden beiden Schemata



Falls diese Bildungsschemata auch in unserm Falle Gültigkeit hätten, so wäre nach A) 5-Äthyl-azulen, nach B) 2-Äthyl-azulen zu erwarten, deren Spektren grundsätzlich von dem Spektrum unseres Synthese-azulens verschieden sind. Für das 4,5-Dimethyl-azulen ist folgendes Bildungsschema aus C_4-Bausteinen anzunehmen:



Das Azulen ließ sich sowohl mit Platinoxyd-Adams wie mit Palladium-Tierkohle leicht zum Octahydro-azulen $C_{12}H_{20}$ (II) von terpenartigem Geruch reduzieren. Die blaue Azulenfarbe verschwand erst nach Aufnahme von 4 Mol H_2, also nach Absättigung von 4 Doppelbindungen. Eine beständigere Zwischenstufe der Hydrierung entsteht demnach nicht. Auch durch metall. Natrium im Amylalkohol wurde das Azulen bis zu völliger Entfärbung reduziert.

Das Azulen kuppelte mit Diazoniumsalzen und ließ sich in eine unbeständige Sulfonsäure überführen.

Hydroazulene sind, wie Dehydrierungsversuche bewiesen, im Rohöl der Butan-Dehydrierung nicht vorhanden.

Die Arbeit wurde im wissenschaftlichen Laboratorium des Kombinats Böhlen durchgeführt. Für die gewährte Unterstützung spricht der eine von uns (R. Klimke) der Werksleitung, insbes. Herrn Dr. Schmidt, seinen Dank aus.

Beschreibung der Versuche

Abscheidung des Rohazulens

Aus je 1 kg grüngelbem Rohöl des Separators wurden durch Destillation im Stickstoffstrom 250 g einer intensiv grünlich blauen Fraktion erhalten, die bei 140—180°/10 überging.

Je 500 ccm Destillat wurden in der doppelten Menge leichtsiedenden Petroläthers zunächst mit 400 g 50-proc. Schwefelsäure, dann noch 2-mal mit je 200 g 60-proc. Schwefelsäure je $^1/_2$ Stunde ausgeschüttelt. Die vereinigten schwefelsauren Auszüge wurden 5-mal mit Petroläther gewaschen und mit Eis zersetzt. Das Azulen wurde in Petroläther aufgenommen. Ausbeute 9,8 g Rohazulen, entsprechend 0,5% berechnet auf Ausgangsöl.

Mit Phosphorsäure konnte das Azulen auch direkt aus dem Rohöl ohne vorherige Destillation auf die gleiche Art abgeschieden werden. Ausbeute an 2-mal über das Phosphorsäure-Addukt gereinigtem Azulen 0,4 bis 0,5%.

Reinazulen $C_{12}H_{12}$

A) Durch Chromatografie. 18 g Rohazulen wurden mit 20 ccm Petroläther vom Sdp. 35—40° im Dunkeln auf eine meterlange Aluminiumoxyd-(Brockmann)-Säule gegeben und mit Petroläther im Durchlauf gereinigt. Diese Reinigung wurde noch 3-mal wiederholt, wobei das Azulen als blauer Ring durchlief, die Verunreinigungen grün und braun in der Säule verblieben. Das gereinigte Azulen ging von 113—118°/5 als violettblaues Öl über d_4^{20} 1,0361.

Die letzten Anteile erstarrten im Kühler. Weitere Kristallmengen wurden durch Ausfrieren und Zentrifugieren gewonnen. Nach Apressen auf Ton und Sublimieren bei 3 Torr schmolzen die Kristalle bei 83°.

B) Durch Kreislauf-Destillation. Das Rohazulen wurde in n-Propanol, Benzol oder Cyclohexan über eine kurze Kolonne destilliert, wobei die Verunreinigungen zurückblieben und das Reinazulen mit dem Lösungsmittel überdestillierte. Die Abtrennung erfolgte über eine wirksame Kolonne.

Das Trinitrobenzolat aus 1,5 g Azulen und 1,5 g Trinitrobenzol in wenig abs. Alkohol bildete nach 3-maligem Umkristallisieren aus Alkohol, der $^1/_4$ mit Trinitrobenzol gesättigt war, derbe schwarzbraune Nadeln vom Schmp. 161—162°.

$C_{18}H_{15}O_6N_3$ (369,3)	Ber.	C 58,53	H 4,09
	Gef.	» 58,22	» 4,49

Octahydro-4,7-Dimethylazulen

a) 1,1 g Azulen in 20 ccm Alkohol nahmen in einer Schüttelente mit 85 mg Platinoxyd-Adams hydriert 705 ccm Wasserstoff, statt 688 ccm, auf, wonach völlige Entfärbung eingetreten war.

b) 2,4 g Azulen in 40 ccm Alkohol nahmen in einer Schüttelente mit 280 mg 10-proc. Palladium-Tierkohle in $5^1/_2$ Stunden 1450 (ber. 1480) ccm Wasserstoff auf, wonach vollständige Entfärbung erfolgt war und kein weiterer Wasserstoff aufgenommen wurde.

Das Octahydro-azulen siedet bei 110°/3 und nimmt leicht Sauerstoff auf. d_4^{20} 0,9310, n_D^{20} 1,510.

Über Ommochrome, I. Mitteilung:

Isolierung von Xanthommatin, Rhodommatin und Ommatin C aus den Schlupfsekreten von Vanessa urticae

Von *Adolf Butenandt, Ulrich Schiedt, Ernst Biekert* und *Pierre Kornmann*

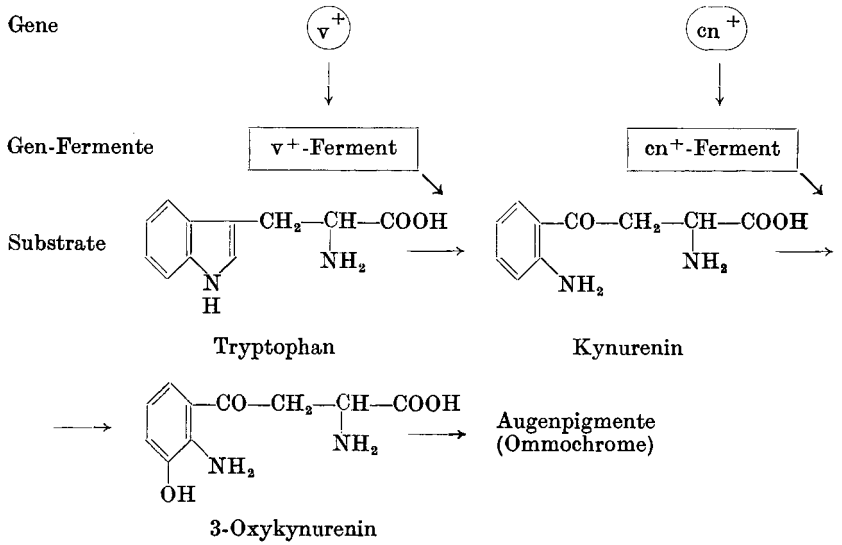
(Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 3. Februar 1954)

(Mit 8 Figuren im Text)

Otto Hahn zum 75. Geburtstag gewidmet.

Die Bildung der *Augenpigmente* bei Insekten geht von Tryptophan aus und verläuft, wie das folgende Schema zeigt, über mehrere Reaktionsschritte, die von spezifischen Genen über die Bereitstellung von Fermenten gesteuert werden:



Die Analyse dieser Reaktionskette, einschließlich der Konstitutions-Ermittlung und Synthese der Zwischenprodukte Kynurenin und 3-Oxykynurenin, wurde während der letzten 15 Jahre an den

Max-Planck-Instituten für Biologie und Biochemie durchgeführt[1]). Mit der Untersuchung der Eigenschaften der Augenpigmente und ihrer Verbreitung begann Becker 1938[2, 3, 4]). Er nannte die Farbstoffe nach ihrem Vorkommen in den Ommatidien der Insektenaugen *Ommochrome* und zeigte, daß diese *Ommochrome* nicht nur genetisch und entwicklungsphysiologisch, sondern auch chemisch *verschieden* sind von den *Melaninen*, denen man sie vorher zum Teil zuordnete.

Becker fand ferner, daß sich die Ommochrome in zwei Gruppen einteilen lassen, in die höhermolekularen *Ommine* und die niedermolekularen *Ommatine*. Letztere charakterisierte er[4]) durch ihre Unlöslichkeit in neutralen Lösungsmitteln, ihr Redoxverhalten, ihre spektralen Eigenschaften, eine Fluoreszenzreaktion und ihre Elementar-Zusammensetzung. Die Ommochrome sind bei den Arthropoden nicht nur in den Augen, sondern auch in anderen Organen (Epidermis, Hodenhülle, Flügel) anzutreffen. Manche Schmetterlinge, z. B. der kleine Fuchs (Vanessa urticae), geben nach dem Schlüpfen ein rotes Exkret ab, das nach Becker Ommatin enthält. Auch bei der Wanderheuschrecke finden sich, wie Becker feststellte, Ommochrome als Augen- und Hypodermis-Pigmente, ferner in den zur Zeit der Häutung abgegebenen roten Exkreten.

Chauvin[5]) hatte die Hypodermis-Pigmente der Wanderheuschrecke, die er als *Acridioerythrin* (reduz. Form) und *Acridioxanthin* (oxyd. Form) bezeichnete, erstmals untersucht, ihre Ähnlichkeit mit den Vanessen-Exkretfarbstoffen gezeigt und angenommen, daß sie zur Farbstoffklasse der Anthocyane gehören. Goodwin und Srisukh[6]) untersuchten ebenfalls das Hypodermispigment der Wanderheuschrecke. Sie nannten es *Insektorubin* und stellten — in Übereinstimmung mit Becker — fest, daß es ein Ommochrom ist.

Die Hypodermis-Pigmente von Schmetterlingen wurden zum ersten Male von Gräfin Linden [7]) untersucht und in die Klasse der Gallenfarbstoffe eingeordnet. In den Chromatophoren und der Retina von Tintenfischen wies Schwinck[8]) Farbstoffe nach, welche die von Becker bei Ommatinen beobachteten Klassenmerkmale zeigen.

Besonders eingehend hat Becker[4]) die Ommatine in den Exkreten von Vanessa urticae untersucht. Durch fraktionierte Fällung

---

[1]) Zusammenfassende Darstellungen: A. Kühn, Nachr. Akad. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. **1941**, 231; A. Butenandt, Endeavour **11**, Nr. 44 (1952); Naturwissenschaften **40**, 91 (1953).

[2]) E. Becker, Biol. Zbl. **59**, 597 (1939).

[3]) E. Becker, Naturwissenschaften **48**, 237 (1941).

[4]) E. Becker, Z. Vererbungsl. **80**, 157 (1942).

[5]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **207**, 1018 (1938); C. R. Séance Soc. Biol. **130**, 1194 (1939); **132**, 397 (1939).

[6]) Biochem. J. **47**, 549 (1950).

[7]) Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **98**, 1 (1903).

[8]) Naturwissenschaften **40**, 365 (1953).

mit Pyridin aus der Lösung in Methanol-Äther-Salzsäure erhielt er mehrere, z. T. kristallisierte Fraktionen, über deren Reinheit und Struktur er jedoch keine sicheren Aussagen machen konnte.

Wir nahmen die Untersuchung der Exkret-Pigmente von Vanessa urticae mit dem Ziel der Reindarstellung und Strukturaufklärung der Ommatine vor mehreren Jahren wieder auf, weil uns die mittlerweile entwickelten analytischen Methoden, vor allem die *Papierchromatographie*, geeignet schienen, die in den Schlupfsekreten enthaltenen Ommatine besser und schonender aufzutrennen.

Die papierchromatographische Untersuchung der Beckerschen Fraktionen*) zeigte, daß es sich dabei ausnahmslos um Gemische von mehreren Farbstoffen mit farblosen, im UV-Licht fluoreszierenden Substanzen handelte. Wir arbeiteten daher die Schlupfsekrete von vornherein anders auf als Becker.

1. Vortrennung der Farbstoff-Fraktionen der Schmetterlingsexkrete

Die Schlupfsekrete wurden auf Filterpapier aufgefangen**). Die Ommatine liegen in den Exkreten als Salze vor, die sich leicht mit Wasser eluieren lassen. Dabei geht u. a. eine beträchtliche Menge Eiweiß mit in Lösung. Aus der intensiv rotbraunen Lösung läßt sich durch Ansäuern auf p_H 2 ein Teil der Farbstoffe in Form rotbrauner Flocken, zusammen mit Eiweiß und farblosen Produkten (u. a. Harnsäure), ausfällen: *Niederschlag 1.* Der Überstand ist noch intensiv gelbbraun gefärbt. Beim Einleiten von Schwefeldioxyd oder nach Zusatz von Natriumdithionit schlägt die Farbe der Lösung nach Rot um; nach einiger Zeit scheiden sich aus dieser Lösung rote Flocken ab: *Niederschlag 2.* Der Überstand ist jetzt nahezu farblos.

2. Isolierung von kristallisiertem Xanthommatin

Der im Niederschlag 2 ausgefallene Farbstoff löst sich praktisch vollständig in sek. Natriumphosphat. Die zunächst tiefrote Farbe der Lösung schlägt beim Stehen an der Luft rasch nach Braun um. Beim Einleiten von Schwefeldioxyd färbt sich die Lösung wieder rot, und unterhalb p_H 4 fällt der gesamte Farbstoff wieder in Form roter, amorpher Flocken aus. Diese Reinigungsoperation kann mehrfach wiederholt werden. Aus den Exkreten von etwa 5000 Faltern erhielten wir auf diese Weise 160 mg eines rotvioletten, amorphen Pulvers.

---

*) Für Überlassung der Original-Präparate von E. Becker danken wir Herrn Prof. A. Kühn, Tübingen.

**) Für das Züchten der Schmetterlinge haben wir Herrn Oberpräparator Aigner, Max-Planck-Institut für Biologie, zu danken.

Zur papierchromatographischen Untersuchung dieses Produktes schien zunächst das System Collidin-2,4-Lutidin-Wasser (1:1:2)*) besonders geeignet zu sein, da die Ommatine in neutralen und sauren Lösungsmitteln nur sehr kleine R_f-Werte zeigen bzw. auf dem Startstrich sitzenbleiben. In CLW wanderte das Produkt zunächst als scharf begrenzter, brauner Fleck, der sich dann mehr und mehr auseinanderzog. Das Chromatogramm zeigte schließlich jedoch zwischen Startstrich und Lösungsmittelfront einen durchgehenden schmutzig braunen Streifen sowie einige verwaschene Fluoreszenzflecke. Daraus schlossen wir, daß sich der Farbstoff in dem alkalischen Medium zersetzt. Tatsächlich bleichen die Lösungen des Farbstoffs in mit Wasser gesättigtem Collidin bei längerem Stehen aus.

Um die Zersetzung des Ommatins zu vermeiden, führt man die Chromatographie mit dem System Collidin — m/2 Kaliumdihydrophosphat (2:3) vom p_H 6,4 durch. Hierbei verhält sich der Farbstoff einheitlich: Das Chromatogramm zeigt — auch unter UV-Licht — nur einen gelbbraunen Fleck vom R_f 0,38.

Denselben Effekt erzielt man dadurch, daß das Papier mit m/2 Kaliumdihydrophosphat imprägniert und das Chromatogramm mit CLW entwickelt wird.

Der gelbbraune Fleck färbt sich beim Besprühen mit schwefliger Säure oder mit Natriumdithionit-Lösung und Salzsäure leuchtend rot. Beim Liegen an der Luft nimmt er allmählich wieder die ursprüngliche gelbbraune Farbe an.

Der Farbstoff läßt sich aus Methanol-Salzsäure umkristallisieren. Nach Sättigung der heißen, klaren Lösung mit Schwefeldioxyd erhält man ihn in Form purpurroter, in Drusen angeordneter, stark doppelbrechender Kristalle, die bis 350° nicht schmelzen. Im Pulverdiagramm**) tritt ein verwaschener Ring auf. Die Substanz ist demnach sehr fein kristallin. Wegen der geringen Löslichkeit und der großen Farbintensität konnte das Molekulargewicht des Ommatins nicht bestimmt werden. Auch die Elementaranalyse stieß auf Schwierigkeiten, da der Farbstoff äußerst schwer verbrennbar ist und stets Rückstände zu beobachten sind. Aus diesen Gründen sind wir noch nicht in der Lage, aus den gefundenen Werten eine Bruttoformel aufzustellen. Der Farbstoff enthält C, H, O und N.

---

*) Im folgenden als CLW abgekürzt. Sämtliche Papierchromatogramme wurden, soweit nicht anders angegeben, aufsteigend mit dem Papier Nr. 2043 b von Schleicher und Schüll durchgeführt.

**) Herrn Dr. W. Otting, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg, danken wir für die Aufnahme des Pulverdiagramms.

Wir möchten ihn wegen seiner — im oxydierten Zustand — gelbbraunen Farbe als *Xanthommatin* bezeichnen. Die reduzierte, rote Form nennen wir *Hydro-xanthommatin.*

Um Verwechslungen vorzubeugen, sei erwähnt, daß Becker[2]) in den Cornea-Pigmentzellen der Augen von Ephestia kühniella ein zur Gruppe der Ommine gehöriges, braunes Pigment nachgewiesen hat, das er *Xanthommin* nannte.

Xanthommatin ist dialysabel und ebenso wie Hydro-xanthommatin unlöslich in neutralen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Dimethylformamid, in dem beide Stoffe sich wenig lösen. Die Löslichkeit in schwach saurem Puffer, in Bicarbonat und organischen Basen läßt darauf schließen, daß Xanthommatin eine Säure ist. In konz. Salzsäure sind Xanthommatin und Hydro-xanthommatin mäßig löslich; sie unterscheiden sich jedoch bezüglich ihrer Löslichkeit in verd. Salzsäure: Xanthommatin ist darin etwas löslich, während Hydro-xanthommatin praktisch unlöslich ist: Beim Einleiten von Schwefeldioxyd in die salzsaure Lösung von Xanthommatin fällt das schwer lösliche Hydro-xanthommatin aus. Diese Eigenschaft ermöglicht die oben beschriebene Isolierung von Xanthommatin in der reduzierten Form.

In salzsaurem Methanol sind beide Oxydationsstufen mäßig löslich. Mit konz. Schwefelsäure geben sie intensiv violette *Halochromie.*

Besonders auffällig ist das nach Becker für Ommatine charakteristische *Redoxverhalten* des Xanthommatins. Freies Hydro-xanthommatin ist zwar an der Luft beständig, seine Lösungen in Puffer vom $p_H > 6$ verfärben sich jedoch innerhalb weniger Sekunden von Rot nach Braun. Diese Farbänderung geht, wie ein Versuch im Warburg-Apparat zeigte, parallel mit einer Aufnahme von Sauerstoff (vgl. Fig. 8).

Auch eine Lösung von Hydro-xanthommatin in konz. Salzsäure verändert ihren Farbton infolge Oxydation zu Xanthommatin rasch (vgl. UV-Spektren).

Zwischen konzentriert saurer und neutraler oder schwach alkalischer Lösung gibt es einen p_H-Bereich, in dem Hydro-xanthommatin beständig ist: Eine Lösung in Puffer vom p_H 5,5 nimmt im Warburg-Versuch keinen Sauerstoff auf.

In konz. Salzsäure gelöst, ist Xanthommatin bei 20° beständig, wie die Übereinstimmung von in verschiedenen Zeitabschnitten aufgenommenen UV-Spektren zeigt. Bei p_H 8,4 und 20° verändert sich das UV-Spektrum innerhalb weniger Stunden, bei höherem p_H entsprechend schneller. Parallel geht ein Ausbleichen der Lösung.

In Fig. 1 sind die UV-Spektren von Xanthommatin, in Fig. 2 die von Hydro-xanthommatin bei verschiedenem p_H dargestellt. Fig. 3 gibt das IR-Spektrum des Hydro-xanthommatins wieder.

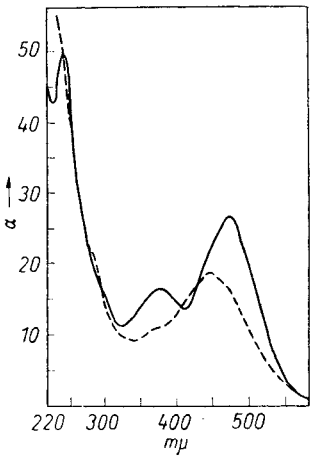


Fig. 1. UV-Spektren von Xanthommatin, gelöst in 2n-HCl (———) und in m/30-Phosphatpuffer, p_H 7,7 (– – – –)

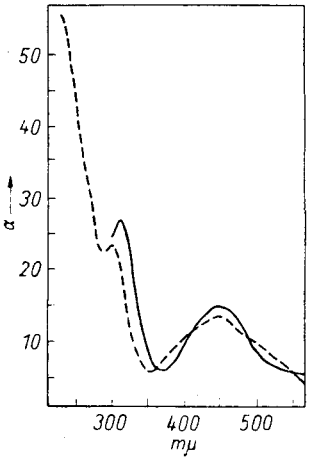


Fig. 2. UV-Spektren von Hydro-xanthommatin, unter Zusatz von $SnCl_2$ gelöst in 10n-HCl (———) und in 1n-HCl (– – – –)

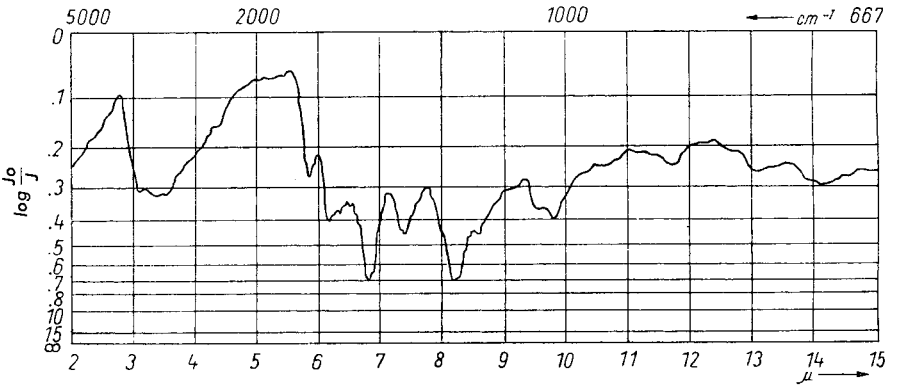


Fig. 3. IR-Spektrum von Hydroxanthommatin. Feste Substanz in KBr

Isolierung von Rhodommatin und Ommatin C

Die im Niederschlag 1 enthaltenen Farbstoffe lassen sich mit Bicarbonat oder Natriumphosphat von einem farblosen Rückstand abtrennen, der u. a. Eiweiß und Harnsäure enthält. Aus der Lösung fallen die Farbstoffe beim Ansäuern wieder aus: Niederschlag 1a.

Das mit CLW entwickelte Papierchromatogramm des Niederschlags 1a zeigt einen intensiv roten Fleck vom R_f 0,47 und außerdem den bei der Chromatographie von Xanthommatin im gleichen System auftretenden schmutzig braunen, von fluoreszierenden Zonen durchsetzten Streifen. Im System Collidin — m/2 Kaliumdihydrophosphat liefert das Papierchromatogramm des Niederschlags einen scharfen braunen Fleck von Xanthommatin (R_f 0,38). Daraus folgt, daß der Niederschlag 1a neben Xanthommatin einen weiteren Farbstoff enthält, den wir wegen seiner roten Farbe als Rhodommatin bezeichnen möchten.

Durch wiederholte präparative Papierchromatographie nach Brockmann und Patt[9]) konnten wir aus dem Schlupfsekret von etwa 5000 Faltern 39 mg chromatographisch einheitliches Rhodommatin in Form eines amorphen, purpurroten Pulvers erhalten.

Eine genaue Molekulargewichtsbestimmung und Elementaranalyse war aus den beim Xanthommatin erwähnten Gründen bisher auch hier nicht möglich. Auch Rhodommatin enthält nur C, H, O und N.

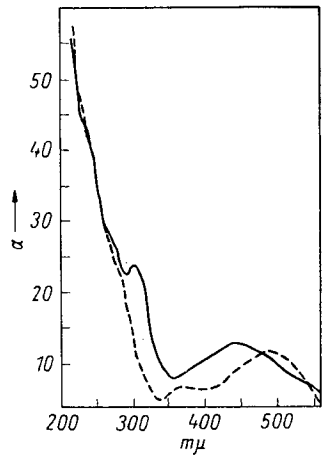


Fig. 4. UV-Spektren von Rhodommatin, gelöst in 5n-HCl (———) und in 1n-NaOH (– – – –)

Rhodommatin ist dialysabel; seine Löslichkeitseigenschaften sind denen des Xanthommatins ähnlich, in salzsaurem Methanol ist es jedoch schwerer lölich. In konz. Schwefelsäure gibt es eine intensiv violette Halochromie. Vom Xanthommatin unterscheidet es sich besonders dadurch, daß es gegen Alkali stabiler ist und kein Redoxverhalten zeigt.

In Fig. 4 ist das UV-Spektrum, in Fig. 5 das IR-Spektrum von Rhodommatin wiedergegeben.

Bei erneuter Chromatographie des einheitlichen Rhodommatins mit CLW trat häufig eine *zweite, rotviolette Farbstoffkomponente* vom R_f 0,59 auf. Dieses Produkt, das wir vorläufig als *Ommatin C* bezeichnen möchten, hatten wir bei einer früheren Aufarbeitung schon von vornherein neben Xanthommatin und Rhodommatin in geringer Menge im Niederschlag 1 erhalten. Durch präparative Papierchromatographie wurde es abgetrennt und in Form eines chromatographisch einheitlichen, amorphen, roten Pulvers erhalten. Die

[9]) Naturwissenschaften **40**, 221 (1953).

vorhandene Substanzmenge reichte bisher für eine eingehende chemische Untersuchung nicht aus. *Ommatin C* ist dialysabel, gegen konz. Salzsäure stabil, wird durch Alkali zersetzt, zeigt ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie Rhodommatin und *kein Redoxver-*

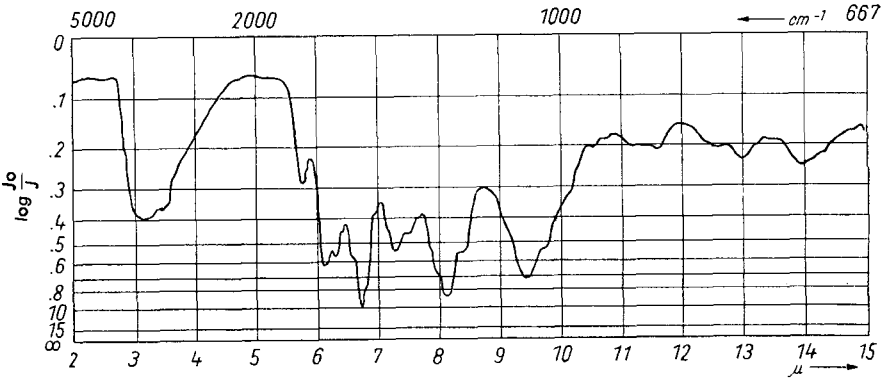


Fig. 5. IR-Spektrum von Rhodommatin. Feste Substanz in KBr

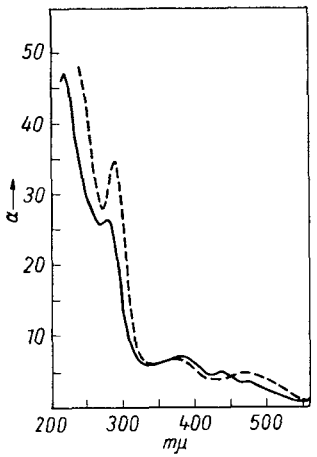


Fig. 6. UV-Spektrum des Ommatins C, gelöst in 5n-HCl (———) und in 1n-NaOH (– – –)

halten. Fig. 6 gibt das UV-Spektrum, Fig. 7 das IR-Spektrum des Ommatins C.

Ommatin C läßt sich aus teilweise verfaulten Flügeln des Tagpfauenauges (Vanessa io) mit Pyridin-Wasser extrahieren, während sein Vorkommen in nicht verfaulten Flügeln unter denselben Bedingungen nicht nachweisbar ist. Wir nehmen daher an, daß *Ommatin C* ein Kunstprodukt ist. Die Tatsache, daß es bei der Rechromatographie von einheitlichem Rhodommatin auftritt, legt die Vermutung nahe, daß es *aus Rhodommatin entsteht.* Versuche zur Aufklärung der Zusammenhänge sind im Gange.

Der Vergleich der Eigenschaften der drei isolierten Farbstoffe mit den von Becker[3]) für die Ommatine angegebenen Gruppeneigenschaften zeigt, daß Rhodommatin und Ommatin C — im Gegensatz zum Xanthommatin — die am meisten „auffällige und charakteristische" Eigenschaft der Ommatine *nicht* besitzen: das Redoxverhalten. Daß Becker dieses bei allen Ommatin-Fraktionen beobachtet hat, rührt daher, daß seine Produkte stets Xanthommatin

enthielten. Die Uneinheitlichkeit seiner Ommatine folgt nicht nur aus ihrem papierchromatographischen Verhalten, sondern auch aus dem Vergleich der von ihm angegebenen UV-Spektren mit denen der reinen Farbstoffe.

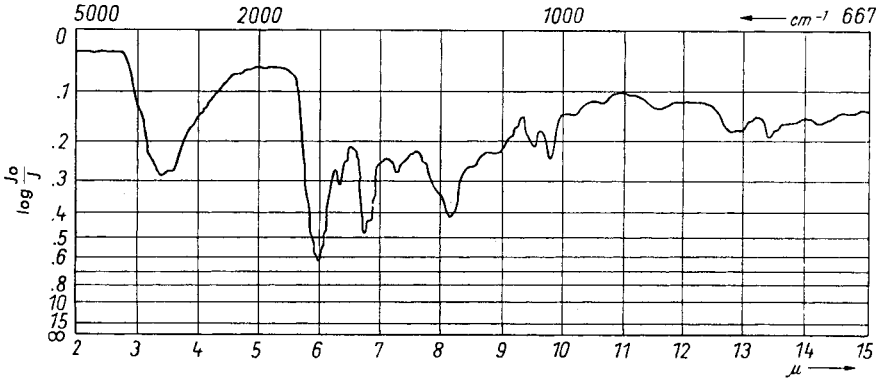


Fig. 7. IR-Spektrum des Ommatins C. Feste Substanz in KBr

Die Genese der Ommochrome aus dem Tryptophan-Stoffwechsel ist sicher bewiesen nur für die Ommine und Ommatine bei Ephestia kühniella und Drosophila melanogaster[1]). Die Zuordnung der Exkretpigmente von Vanessa urticae zu den Ommochromen stützte

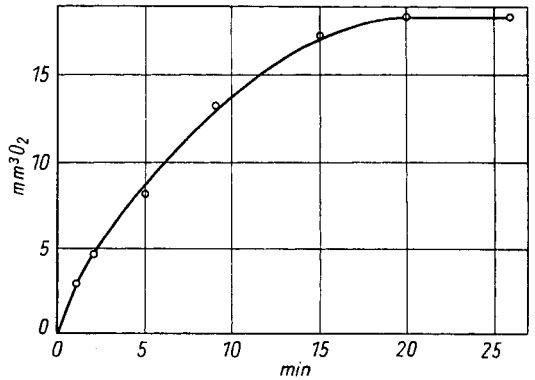


Fig. 8. Sauerstoffaufnahme von Hydroxanthommatin bei p_H 7,48 und 28°

sich bisher nur auf das Zutreffen der von Becker beobachteten Gruppeneigenschaften. Da diese, wie oben gezeigt, durchaus nicht für alle Farbstoff-Komponenten der Extrakte charakteristisch sind, mußte zunächst noch geklärt werden, welche Farbstoffe tatsächlich

Ommochrome sind, d. h. sich vom Oxykynurenin als Chromogen ableiten. In der folgenden Mitteilung wird der Beweis erbracht, daß die hier beschriebenen Farbstoffe *Xanthommatin* und *Rhodommatin* sich tatsächlich vom Oxykynurenin ableiten und somit als echte Vertreter der Ommochrome anzusehen sind.

Beschreibung der Versuche

Mitbearbeitet von Fräulein Nicole Joseph

Aufarbeitung der Schlupfsekrete von Vanessa urticae

Etwa 1 kg mit dem Schlupfsekret von etwa 5000 Faltern getränktes Filterpapier wurde in der Reißmühle zerfasert und mit 8 l Wasser zu einem Brei angerührt. Nach Stehen über Nacht bei 20° wurde der Brei mit einer Belastung von 30 to ausgepreßt. Der hellrosa gefärbte Preßkuchen wurde nochmals mit 3 l Wasser angeteigt und erneut ausgepreßt.

Aus den vereinigten, tief rotbraunen, filtrierten Lösungen schied sich beim Stehen bei 20° ein brauner, flockiger Niederschlag ab, von dem abzentrifugiert wurde. Der Überstand wurde mit halbkonz. HCl auf p_H 2 gebracht. Dabei fielen sofort rotbraune, amorphe Flocken aus, die abzentrifugiert wurden: *Niederschlag 1.* Weiteres *Roh-Ommutin* fiel beim Stehen bei 0° aus.

In die intensiv gelbbraune überstehende Lösung wurde SO_2 eingeleitet. Dabei schlug die Farbe nach Rot um und bei weiterem Einleiten fielen rote Flocken aus. Diese wurden abzentrifugiert und mit verdünnter schwefliger Säure und Aceton gewaschen. Man erhielt 400 mg rotviolettes Pulver: *Niederschlag 2 (Hydroxanthommatin).*

Gewinnung von krist. Hydro-xanthommatin

102 mg rohes Hydro-xanthommatin wurden mit 3 ccm m/15 Na_2HPO_4-Lösung verrieben. Die mit Wasser auf 10 ccm aufgefüllte Suspension wurde 1 Stunde bei 15000 U/Min. zentrifugiert. In die abdekantierte, mit 100 ccm Wasser verd. rotbraune Lösung wurde so lange SO_2 eingeleitet, bis die Lösung kongosauer war. Die ausgefallenen roten Flocken wurden abzentrifugiert, 2-mal mit verd. schwefliger Säure gewaschen und wieder in 5 ccm m/15 Na_2HPO_4-Lösung aufgenommen. Die Lösung wurde auf 200 ccm verdünnt, durch ein gehärtetes Filter filtriert und durch Einleiten von SO_2 reduziert und angesäuert. Nach Abzentrifugieren, 2-maligem Waschen mit verd. schwefliger Säure und Trocknen bei 20°/1 über P_2O_5 und KOH erhielt man 41 mg amorphes, purpurrotes Hydro-xanthommatin.

Die Farbsäure wurde unter Erwärmen auf dem Wasserbad in 10 ccm Methanol—10n-HCl (10:1) gelöst. Die rotbraune Lösung wurde durch Filtrieren über ein gehärtetes Filter von einem flockigen braunen Rückstand abgetrennt. Zu der heißen Lösung wurde so lange heißes Wasser gegeben, bis gerade eine schwache Trübung eintrat. Die Trübung wurde durch Zufügen von wenig Methanol beseitigt und in die klare, heiße Lösung SO_2 eingeleitet. Dabei schlug die Farbe der Lösung nach Rot um. Der Kolben blieb luftdicht verschlossen 6 Stunden bei 20° und 12 Stunden bei 0° stehen; dann wurde unter SO_2 abgesaugt, mit wenig SO_2-gesättigtem Methanol gewaschen und wie oben getrocknet: 21 mg *Hydro-*

xanthommatin in Form purpurroter, etwa 1μ großer, in Drusen angeordneter Kristalle, die unter dem Polarisationsmikroskop starke Doppelbrechung zeigen und unterhalb 350° nicht schmelzen. Das Pulverdiagramm zeigt einen verwaschenen Ring. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

3,602 mg Sbst.: 7,045 mg CO_2, 1,380 mg H_2O, 0,032 mg Rest.—
3,163 mg Sbst.: 7,42 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$.—
2,182 mg Sbst.: 0,162 ccm N_2 (27°, 729 mm).
Gef. C 53,83, H 4,33, O 31,57, N 8,10.

Hydro-xanthommatin löst sich nicht in Wasser und in neutralen organischen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Dimethylformamid, in dem es wenig löslich ist. Gut löslich ist es in Puffer oberhalb p_H 5,5 und in wasserhaltigen basischen organischen Lösungsmitteln, sowie in salzsaurem Methanol, wenig löslich in 10n-HCl. In konz. H_2SO_4 zeigt Hydro-xanthommatin eine intensiv violette Halochromie.

In festem Zustand geht Hydro-xanthommatin — auch bei längerem Liegen an der Luft — nicht in Xanthommatin über. Eine verd. Lösung in Phosphatpuffer vom p_H 7,5 verfärbt sich rasch von Rot nach Gelbbraun. Beim Ansäuern auf p_H 2 fällt aus dieser Lösung kein Farbstoff aus. Beim Einleiten von SO_2 erfolgt Farbumschlag nach Rot unter Ausscheidung von Hydro-xanthommatin.

Oxydation von Hydro-xanthommatin im Warburg-Versuch

1,982 mg krist. Hydro-xanthommatin wurden im Warburg-Gefäß in 2 ccm Wasser suspendiert und bei 28° mit 0,5 ccm 0,5-m Phosphatpuffer vom p_H 7,48 versetzt. Der Farbstoff ging sofort mit roter Farbe in Lösung, die sich rasch nach Gelbbraun verfärbte. Abb. 8 zeigt die Sauerstoffaufnahme, die nach 20 Min. zum Stillstand kam. Insgesamt wurden $1{,}09 \cdot 10^{-6}$ Mol O_2 aufgenommen.

Derselbe Versuch wurde mit Phosphatpuffer vom p_H 5,50 wiederholt. Hier erfolgte kein Farbumschlag der Lösung und keine Sauerstoff-Aufnahme.

Isolierung von Rhodommatin

Der *Niederschlag 1* wurde noch feucht in 100 ccm gesätt. $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen und filtriert. Nach Waschen mit Wasser blieb auf dem Filter ein fast farbloses Gemisch, das eine positive Murexid-Reaktion gab. Nach Hydrolyse mit HCl konnten einige Aminosäuren nachgewiesen werden.

Aus dem intensiv rotbraunen Filtrat wurden die Farbstoffe durch Ansäuern mit HCl auf p_H 2 wieder ausgefällt. Nach Abzentrifugieren, mehrfachem Waschen mit 0,1n-HCl und Trocknen bei 20°/1 über P_2O_5 erhielt man 3,2 g rotbraunes Pulver: *Niederschlag 1a*.

Der Niederschlag 1a wurde durch präparative Papierchromatographie nach Brockmann und Patt[9]) in Portionen zu jeweils etwa 400 mg im System Collidin-Lutidin-Wasser (CLW) aufgetrennt. Je 400 mg Rohommochrom wurden mit etwa 8 ccm der organischen CLW-Phase verrieben. Das Unlösliche wurde abzentrifugiert. Den klaren Überstand ließ man in kleinen Portionen einziehen. Das Chromatogramm wurde ohne vorhergehende Trocknung mit CLW entwickelt, was 4—6 Tage dauerte. Die Ringchromatogramme wurden durch Spülen mit Aceton von der organ. Phase befreit und an der Luft getrocknet. Sie zeigen eine uneinheitliche braune Zone, die sich vom Startpunkt bis R_f 0,6 erstreckte, einen scharfen, intensiv roten Ring (Rhodommatin) bei R_f 0,65 und eine scharfe, rotviolette Zone bei R_f 0,8 (Ommatin C).

Die Rhodommatin-Zonen von insgesamt 310 Einzel-Chromatogrammen wurden ausgeschnitten, zerfasert, mit 500 ccm Wasser angeteigt und in einer hydraulischen Presse ausgepreßt. Die abgepreßte, filtrierte, dunkelrote Lösung wurde mit Salzsäure auf p_H 2 gebracht, die ausgefallenen dunkelroten Flocken abzentrifugiert, der hellgelbe Überstand abdekantiert und der Niederschlag mit

0,01 n-Salzsäure gewaschen. Nach Trocknen bei 20°/1 über P_2O_5 und KOH erhielt man 207 mg purpurrotes Pulver.

Dieses Produkt wurde nochmals unter denselben Bedingungen der präparativen Papierchromatographie unterworfen (40 Papierlagen). Die Chromatogramme zeigten neben der intensiv roten Rhodommatin-Zone nur noch Spuren der braunen und rotvioletten Komponenten und keine Fluoreszenz im UV. Man arbeitete wie oben auf und erhielt 39 mg amorphes, purpurrotes Rhodommatin, das sich bei Prüfung durch aufsteigende Chromatographie (CLW) als chromatographisch vollkommen einheitlich erwies (R_f 0,47).

Zur Analyse wurde das Produkt je 2-mal in verd. $NaHCO_3$-Lösung gelöst, mit verd. Salzsäure ausgefällt, mit viel n/100-HCl gewaschen und schließlich bei 50° im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

3,799 mg Sbst.: 6,92 mg CO_2, 1,51 mg H_2O, 0,052 mg Rest (schwarz).
2,719 mg Sbst.: 0,182 ccm N_2 (25,5°, 753,5 mm).
3,260 mg Sbst.: 8,48 ccm n/50-$Na_2S_2O_3$.
Gef. C 50,40, H 4,51, O 35,16, N 7,70.

Rhodommatin schmilzt nicht unterhalb 350°. Es ist etwas löslich in Dimethylformamid und unlöslich in anderen neutralen Lösungsmitteln. In Puffer oberhalb p_H 5,5 löst es sich mit roter Farbe, ebenso in wasserhaltigen organischen Basen. Schwach alkalische Lösungen halten sich bei 20° längere Zeit unverändert. Rhodommatin gibt mit konz. H_2SO_4 eine intensiv violette Halochromie.

Isolierung von Ommatin C aus verfaulten Flügeln von Vanessa io.

Die Flügel von etwa 7000 Tieren wurden in der Kugelmühle gepulvert und im Soxhlet zunächst mit Äther entfettet und dann mit Wasser extrahiert. Das feuchte Pulver blieb 10 Tage bei 25° an der Luft stehen, wobei es teilweise in Fäulnis überging. Es wurde 2-mal jeweils 2 Stunden mit 1,2 l 1 n-HCl geschüttelt und abzentrifugiert. Danach wurde die schwarzbraune Masse mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, mit 2,5 l Pyridin-Wasser (1:100) geschüttelt und abzentrifugiert. Der rotbraune Überstand wurde bei 2 mm und 40° Badtemp. unter Stickstoff auf etwa 300 ccm eingeengt. Die filtrierte Lösung wurde mit halbkonz. HCl auf p_H 2 gebracht. Dabei fielen rotbraune Flocken aus, die abzentrifugiert, mehrfach mit 0,01 n-HCl gewaschen und bei 20°/1 über P_2O_5 und KOH getrocknet wurden. Man erhielt 49 mg *rohes Ommatin C* in Form eines roten Pulvers. Das Papierchromatogramm des Produkts (CLW) zeigt neben einem intensiv purpurroten Fleck vom R_f 0,59 nur einige im UV schwach fluoreszierende Zonen.

Das rohe Ommatin C wurde durch 2-malige präparative, absteigende Papierchromatographie in den Systemen CLW und Pyridin-Wasser (5:1) von farblosen, im UV fluoreszierenden Verunreinigungen befreit. Die aus dem Papier eluierte, purpurrote Lösung wurde mit Salzsäure auf p_H 2 gebracht. Die dabei ausfallenden roten Flocken wurden abzentrifugiert, in 3 ccm gesätt. Bicarbonat-Lösung aufgenommen, erneut ausgefällt, abzentrifugiert, mit 0,01 n-HCl gewaschen und bei 20°/1 über P_2O_5 und KOH getrocknet. Man erhielt 4 mg *Ommatin C* in Form eines roten, amorphen Pulvers.

Der Farbstoff schmilzt nicht unterhalb 350° und ist in seinen Löslichkeitseigenschaften dem Rhodommatin ähnlich. Wie dieses ist er dialysabel und etwas alkalibeständiger als Xanthommatin. Ommatin C zeigt kein Redoxverhalten und gibt mit konz. H_2SO_4 eine intensiv violette Halochromie.

Unter denselben Bedingungen wurde *frisches* Flügelpulver aufgearbeitet. Dabei konnte Rhodommatin, aber *kein Ommatin C* nachgewiesen werden.

Den Herren Doz. Dr. H. Dannenberg und Dipl.-Chem. F. Wenzel danken wir für die Aufnahme der UV-Spektren, Fräulein Dipl.-Phys. G. Fahrner für die der IR-Spektren.

Über Ommochrome, II. Mitteilung:

Alkalischer und fermentativer Abbau von Xanthommatin und Rhodommatin. Alkalischer Abbau der Kynurenin-Seitenkette.

Von *Adolf Butenandt, Ulrich Schiedt* und *Ernst Biekert*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Mit 3 Figuren im Text)

Otto Hahn zum 75. Geburtstag gewidmet

In der vorhergehenden Arbeit[1]) wurde über Isolierung und Reindarstellung von Xanthommatin und Rhodommatin aus den Schlupfsekreten von Vanessa urticae berichtet und gezeigt, daß die beiden Farbstoffe nur teilweise die von Becker[2]) als charakteristisch für die Ommatine angegebenen Gruppeneigenschaften besitzen und daß Becker diese Charakteristika an Produkten beobachtet hatte, die sich auf Grund papierchromatographischer Untersuchung als Gemische von Farbstoffen und farblosen Produkten herausstellten. Es war danach zu klären, ob Xanthommatin und Rhodommatin tatsächlich zur Farbstoffklasse der Ommochrome gehören, d. h. 3-Oxykynurenin (IV) als Baustein enthalten. Prinzipiell ist diese Prüfung nach verschiedenen Methoden möglich:

1. Durch Verfütterung von C^{14}-markiertem Kynurenin oder Oxykynurenin an Schmetterlingsraupen und Untersuchung der Schlupfsekret-Farbstoffe auf Radioaktivität.

2. Durch Konstitutionsaufklärung der Farbstoffe.

Wir haben beide Wege eingeschlagen. In der vorliegenden Mitteilung soll über einige Ergebnisse der Konstitutionsermittlung von Xanthommatin und Rhodommatin berichtet werden, aus denen ihre Zugehörigkeit zu den sich vom Oxykynurenin ableitenden Ommochromen bewiesen wird.

Der Nachweis einzelner funktioneller Gruppen durch Darstellung von Derivaten ist uns infolge der kleinen Substanzmengen, der äußerst geringen Löslichkeit der Farbstoffe und ihrer Instabilität gegen alkalische Lösungsmittel bisher noch nicht gelungen.

[1]) A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert u. P. Kornmann, Liebigs Ann. Chem. **586**, 217 (1954).

[2]) E. Becker, Z. Vererbungsl. **80**, 157 (1942).

Gerade die zuletzt genannte Eigenschaft jedoch ermöglichte uns den Abbau der Farbstoffe zu kleineren Bruchstücken.

Alkalische Lösungen von Xanthommatin und Rhodommatin bleichen je nach den angewandten Bedingungen mehr oder weniger rasch aus. Beim Erwärmen auf 90° ist der Vorgang in 0,5n-Natronlauge nach 2 Stunden beendet, in Bicarbonat-Lösung dauert er etwa 2 Tage. Aus den angesäuerten Lösungen lassen sich mit Butanol mehrere fluoreszierende Substanzen extrahieren und papierchromatographisch auftrennen (vgl. Fig. 1).

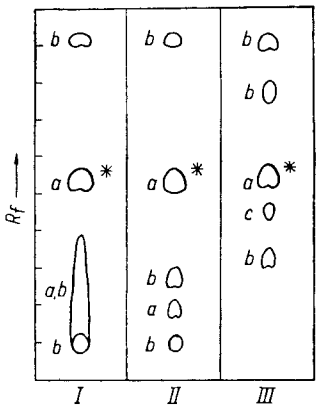


Fig. 1. Papierchromatogramme der alkal. Hydrolysate (Butanolextrakte) von Xanthommatin (I), Rhodommatin (II) und 3-Oxykynurenin; a: blaue, b: gelbgrüne, c: rote Fluoreszenz. *) Substanz X

Die Butanol-Fraktionen aus den Ansätzen beider Farbstoffe enthalten eine im UV-Licht blau fluoreszierende „Substanz X", die sich in einer Ammoniak-Atmosphäre grün färbt. Daß es sich dabei um die gleiche Verbindung handelt, geht aus der Identität der R_f-Werte in vier verschiedenen Lösungsmittel-Systemen hervor (vgl. Tab. 1).

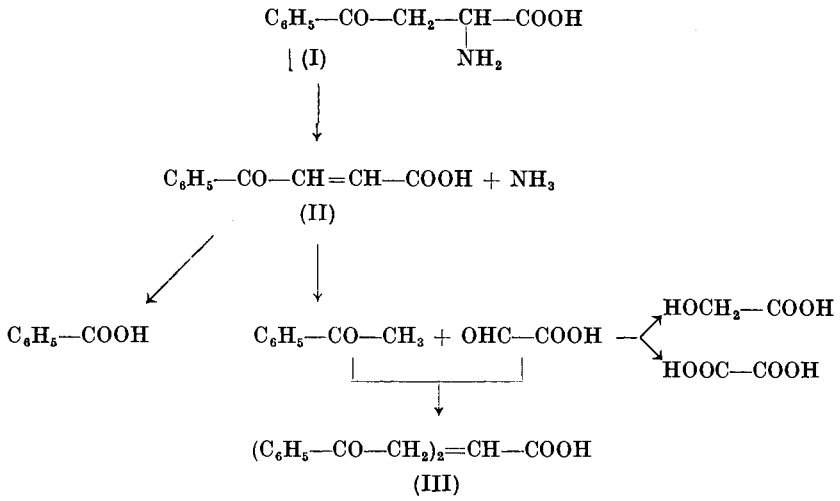
Ein weiteres, beiden Farbstoffen gemeinsames Abbauprodukt bleibt beim Ausschütteln mit Butanol in der wäßrigen Phase. Es gibt eine violette Ninhydrin-Reaktion und ist papierchromatographisch von Glycin, Alanin und Serin sowie von Ammoniumchlorid, Methylamin- und Äthylaminhydrochlorid verschieden. Die R_f-Werte dieser „Ninhydrin-positiven Substanz" sind aus Tab. 2 zu ersehen.

Wenn die Annahme zutrifft, daß Xanthommatin und Rhodommatin 3-Oxykynurenin als Baustein enthalten[1]), ist an die Möglichkeit zu denken, daß unter entsprechenden Bedingungen auch aus Oxykynurenin Produkte entstehen, die — wenigstens teilweise — mit den beim alkalischen Abbau der Farbstoffe erhaltenen identisch sind.

Aus diesem Grund studierten wir das Verhalten von Oxykynurenin gegen Alkali und untersuchten zunächst die Reaktionen seiner Seitenkette am „Desamino-kynurenin", der α-Amino-γ-oxo-γ-phenyl-buttersäure*) (I), als Modell. Um die Möglichkeit eines oxydativen Abbaus auszuschließen, wurde unter Ausschluß von Sauerstoff gearbeitet.

*) Für die Überlassung der Substanz danken wir Herrn Doz. Dr. O. Wiss.

Aus dem alkalischen Hydrolysat des „Desamino-kynurenins" (I) ließen sich folgende Verbindungen isolieren: Acetophenon, Benzoesäure, Diphenacyl-essigsäure (III) und Oxalsäure. Ferner konnte papierchromatographisch eine „Ninhydrin-positive Substanz" nachgewiesen werden, deren R_f-Werte in verschiedenen Lösungsmittel-Systemen mit denen der aus Xanthommatin und Rhodommatin entstandenen identisch sind (vgl. Tab. 2). Die Entstehung dieser Produkte möchten wir folgendermaßen deuten:



Zunächst wird aus Desamino-kynurenin (I) unter Bildung von β-Benzoyl-acrylsäure (II) Ammoniak abgespalten. Obwohl es uns bei keinem Versuch gelang, die Hydrolyse auf dieser Stufe anzuhalten, scheint es uns aus folgenden Gründen außer Zweifel zu stehen, daß der Abbau über die Benzoyl-acrylsäure (II) erfolgt:

1. Beim Abbau von α-Amino-γ-oxo-γ-(2-nitrophenyl)-buttersäure durch schwaches Alkali bleibt die Hydrolyse auf der Stufe der β-(2-Nitrobenzoyl)-acrylsäure stehen, die praktisch quantitativ isoliert werden kann*).

2. Wie von Pechmann[3]) beobachtete, wird β-Benzoyl-acrylsäure (II) durch Alkali in Acetophenon und Glyoxylsäure gespalten. Letztere disproportioniert sich zu Glykolsäure und Oxalsäure.

*) Unveröffentliche, an unserem Institut von Herrn Dr. W. Müller durchgeführte Untersuchung.

[3]) H. v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 881 (1882).

Bougault[4]) konnte aus dem alkalischen Hydrolysat von Benzoylacrylsäure Diphenacyl-essigsäure (III) isolieren und zeigen[5]), daß diese aus Acetophenon und Glyoxylsäure entsteht.

Den Bau der „Ninhydrin-positiven Substanz", die mit Alkali aus den natürlichen Farbstoffen und aus Desamino-kynurenin entsteht, kennen wir noch nicht. Wir vermuten, daß sie durch Reaktion des primär abgespaltenen Ammoniaks mit einem der Abbauprodukte entstanden ist. Dafür spricht, daß bei der alkalischen Hydrolyse nur sehr wenig Ammoniak in Freiheit gesetzt wird.

Der alkalische Abbau des 3-Oxykynurenins (IV), der ebenfalls unter Sauerstoff-Ausschluß durchgeführt wurde, verläuft erwartungsgemäß teilweise analog: Aus dem Hydrolysat wurden 2-Amino-3-oxy-acetophenon (V), Oxalsäure und Ammoniak erhalten und wiederum eine „Ninhydrin-positive Substanz" nachgewiesen, deren R_f-Werte in verschiedenen Systemen mit denen der beim Abbau von Desamino-kynurenin (I), Xanthommatin und Rhodommatin gefundenen übereinstimmten. Bemerkenswerterweise wurde außerdem ein ockergelbes, feinkristallines Produkt abgetrennt, das sich — je nach der Erhitzungsgeschwindigkeit — zwischen 260 und 280° zersetzte, in allen verwendeten Lösungsmittelsystemen dieselben R_f-Werte und die gleiche Fluoreszenzfarbe wie die beim Abbau von Xanthommatin und Rhodommatin entstehende „Substanz X" besaß und sich ebenfalls mit

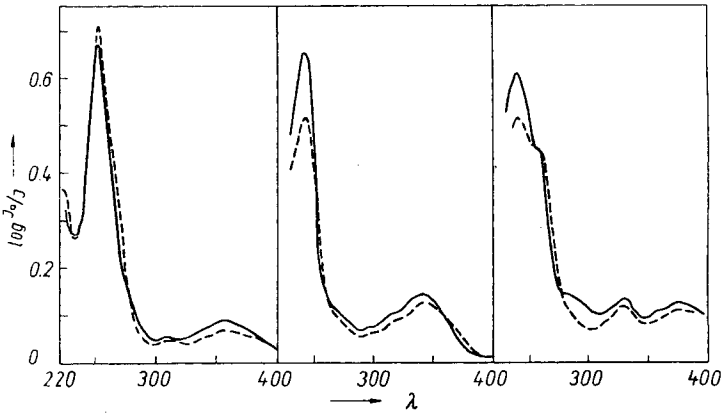


Fig. 2. UV-Spektren der Substanz X aus Xanthommatin (————) und Oxykynurenin (- - — —) in n/10-HCl (links), Äthanol (Mitte) und n/5-NaOH (rechts)

[4]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **147**, 476 (1908).
[5]) J. Bougault, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **148**, 1270 (1909).

Ammoniak grün färbte. Auch die UV-Spektren der Substanz X aus Xanthommatin und aus Oxy-kynurenin*) in Lösungen von verschiedenem p_H waren vollkommen identisch (vgl. Fig. 2).

Aus der Übereinstimmung der R_f-Werte in Systemen ganz verschiedenen Charakters, der Fluoreszenzfarbe, des Verhaltens gegen Ammoniak und der UV-Spektren geht eindeutig die Identität der Verbindungen hervor. Die Strukturaufklärung der Substanz X wurde deshalb mit dem leichter in ausreichenden Mengen zu erhaltenden Produkt aus Oxykynurenin durchgeführt. Es gelang der eindeutige Beweis, daß es sich um Xanthurensäure (VIII) handelt.

Die „Substanz X" enthält Stickstoff und ist eine Carbonsäure, da sie sich leicht in Bicarbonat löst. Die Umsetzung mit Diazomethan in Methanol-Äther ergab ein aus Essigester-Benzin in schwach gelben Prismen kristallisierendes Produkt vom Schmp. 140°, das unlöslich in verd., dagegen leicht löslich in konz. Salzsäure ist. Das IR-Spektrum der Substanz (Fig. 3) zeigt eine Ester-C=O-Schwingung bei 5,87 μ, deren langwellige Lage für das Vorliegen eines zur C=O-Gruppe in Konjugation stehenden aromatischen Systems spricht. Die intensive Bande bei 9,4 μ ist charakteristisch für gemischt aliphatisch-aromatische Äther. Das Spektrum zeigt bei 3 μ keine Absorption, die Substanz enthält also keine OH- oder NH-Gruppen, der Stickstoff muß daher in einem heterocyclischen Ring vorliegen.

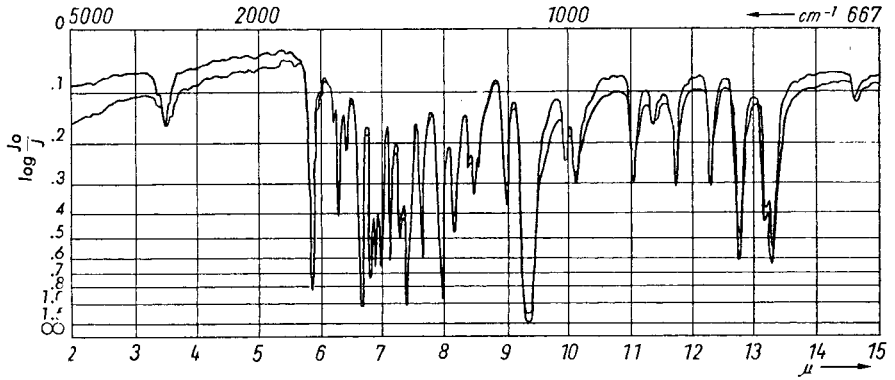
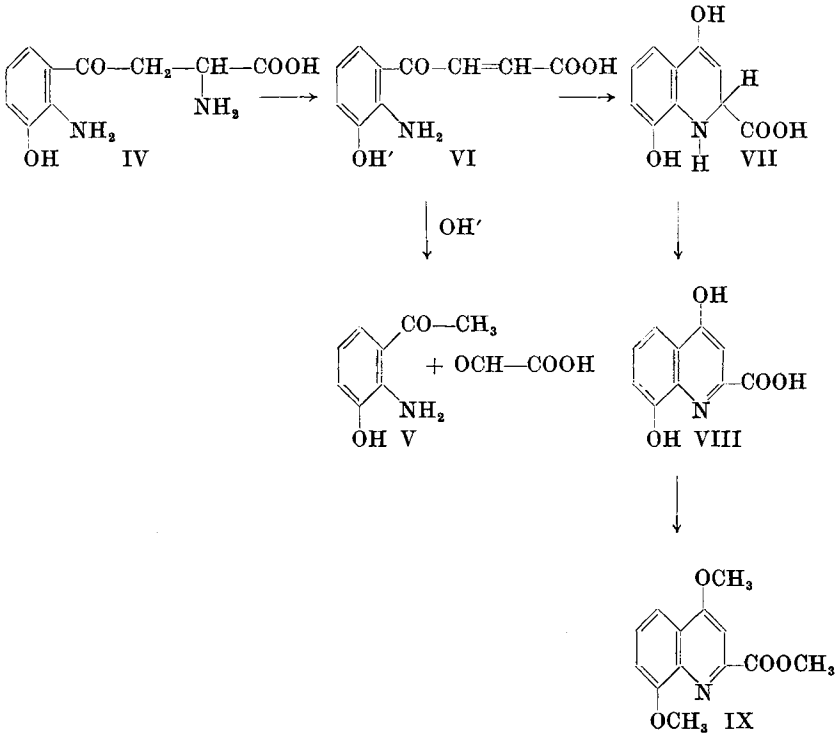


Fig. 3. IR-Spektren des 4,8-Dimethoxy-(2)-chinolin-carbonsäure-methylesters aus authent. und durch Abbau gewonnener Xanthurensäure

*) Die vorhandene Menge an Rhodommatin reichte nicht aus, um eine zur Aufnahme der UV-Spektren ausreichende Menge von Substanz X aus dem Papierchromatogramm des alkalischen Hydrolysats zu eluieren.

Es zeigte sich, daß alle für die Substanz X ermittelten Eigenschaften übereinstimmen mit denen von Xanthurensäure (VIII), die nach Musajo und Minchilli[6]) synthetisch bereitet wurde. Das Umsetzungsprodukt der Substanz X mit Diazomethan ist identisch mit dem aus authentischer Xanthurensäure dargestellten und von den genannten Autoren auf anderem Wege gewonnenen 4,8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester (IX) (Identität der IR-Spektren vgl. Fig. 3).

Xanthurensäure (VIII) kann aus Oxykynurenin (IV) durch Ringschluß der primär durch Ammoniak-Abspaltung entstandenen (3-Oxy-2-amino-benzoyl)-acrylsäure (VI) zur Dihydroxanthurensäure (VII) und anschließende Dehydrierung abgeleitet werden:



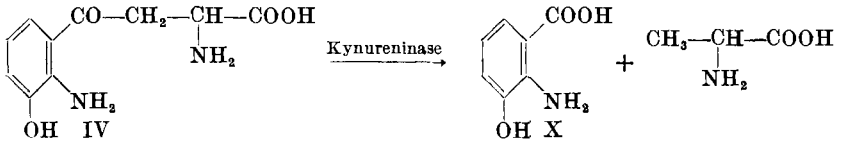
Durch diesen Befund ist sichergestellt, daß Xanthommatin und Rhodommatin strukturell eng verwandt sind mit 3-Oxykynurenin, jedoch blieb noch zu klären, ob die in den alkalischen Hydrolysaten

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1839 (1941).

der Farbstoffe nachgewiesene Xanthurensäure in ihnen schon vorgebildet ist, oder ob sie — wie beim Oxykynurenin — unter den Bedingungen des Abbaus entsteht.

Einen Hinweis darauf, daß in den Farbstoffen noch die intakte Seitenkette des Oxykynurenins vorhanden ist, gibt bereits das Auftreten derselben „Ninhydrin-positiven Substanz" bei den Ommatinen, Desamino-kynurenin (I) und Oxykynurenin. Ihre Entstehung aus zwei verschiedenen α-Amino-γ-oxo-buttersäuren legt den Schluß nahe, daß sie durch Reaktion des von der Seitenkette abgespaltenen C_2-Körpers mit dem primär in Freiheit gesetzten Ammoniak gebildet wird. Dafür spricht ferner der Befund, daß beim alkalischen Abbau des Oxykynurenins, bei dem infolge der Ringschlußreaktion weniger Glyoxylsäure entsteht, mehr Ammoniak in Freiheit gesetzt wird als beim Abbau des Desaminokynurenins.

Der Beweis für das Vorhandensein einer α-Amino-γ-oxo-buttersäure-Seitenkette in den beiden Farbstoffen wurde endgültig durch einen fermentativen Abbau erbracht, Die Ommatine wurden mit einem das Ferment Kynureninase enthaltenden Extrakt aus Katzenleber inkubiert. Nach den Untersuchungen von Wiss[7]) ist dieses Ferment auf α-Amino-γ-oxo-carbonsäuren eingestellt und spaltet aus ihnen Alanin ab. Aus 3-Oxykynurenin (IV) entstehen z. B. Alanin und 3-Oxy-anthranilsäure[8]) (X):



Wir fanden, daß auch aus Xanthommatin und Rhodommatin unter der Wirkung der Kynureninase l-Alanin abgespalten wird. Damit steht außer Zweifel, daß die Seitenkette des Oxykynurenins in den Farbstoffen unverändert vorliegt und somit nicht Xanthurensäure, sondern Oxykynurenin selbst Baustein der beiden Ommatine ist. Es muß in den Farbstoffen in einer Bindung vorliegen, aus der es mit Alkali primär in Freiheit gesetzt wird; seine Abwandlung in Xanthurensäure ist eine sich anschließende Folgereaktion. Über die Art der Bindung des Oxykynurenins in den Ommatinen wird später berichtet.

---

[7]) O. Wiss, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **293**, 106 (1953).
[8]) O. Wiss u. H. Fuchs, Experientia [Basel] **6**, 472 (1950).

Beschreibung der Versuche

Alkalischer Abbau von Xanthommatin

2 mg Xanthommatin wurden mit 2 ccm 1n-Natronlauge auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung bleichte rasch aus und war nach 2 Stunden hell orangerot. Die kalte Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht und 3-mal mit je 2 ccm wasser-gesättigtem Butanol ausgeschüttelt. Dabei ging die Färbung praktisch quantitativ in die organische Phase. Die vereinigten Butanol-Lösungen wurden mehrfach mit 0,01n-Salzsäure gewaschen und i. V. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde papierchromatographisch*) untersucht (vgl. Fig. 1 und Tab. 1).

Die mit Butanol extrahierte salzsaure Lösung wurde eingedampft, der Rückstand über P_2O_5 getrocknet und mit abs. Äthanol ausgezogen. Die alkoholische Lösung wurde eingeengt und papierchromatographiert (vgl. Tab. 2).

Alkalischer Abbau von Rhodommatin

2 mg Rhodommatin wurden unter denselben Bedingungen mit 2 ccm 1n-Natronlauge erwärmt. Die Lösung bleichte langsamer aus, hatte aber nach 3 Stunden denselben Farbton wie das Hydrolysat des Xanthommatins. Es wurde wie oben aufgearbeitet (vgl. Fig. 1, Tab. 1 und 2).

Alkalischer Abbau von α-Amino-γ-oxo-γ-phenyl-buttersäure (I)

1,00 g (4,35 MM) Desamino-kynurenin-(I)-hydrochlorid wurde in einen Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres gebracht, 17,7 ccm 1n-Natronlauge in den anderen. Das Schlenkrohr wurde mehrfach auf 1 mm Hg evakuiert und mit Reinstickstoff gefüllt. Nach Eintauchen des Schenkels mit Lauge in Kohlensäure-Aceton wurde auf 10^{-3} mm evakuiert und abgeschmolzen. Das Schlenkrohr wurde im Wasserbad auf 80° gebracht, gekippt und $2^1/_2$ Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde 3-mal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit 0,1n-Salzsäure und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Man erhielt 31 mg (0,26 MM) Acetophenon, das IR-spektroskopisch und durch Mischschmp. seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons mit einer authentischen Probe identifiziert wurde.

Die mit Äther extrahierte wäßrig-alkalische Reaktionslösung wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht und 3-mal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockne gebracht. Man erhielt als Säurefraktion 458 mg gelbliches Öl.

Ein Teil der ausgeätherten salzsauren Lösung wurde mit Natriumacetat abgestumpft und mit Calciumchlorid-Lösung versetzt. Es fiel ein feinkristalliner Niederschlag von Calciumoxalat aus.

Der andere Teil der salzsauren Lösung wurde i. V. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde über P_2O_5 und KOH getrocknet und mit abs. Äthanol extrahiert.

Die alkoholische Lösung wurde papierchromatographiert; sie enthielt zwei Ninhydrin-positive Substanzen. Eine davon war mit dem Ausgangsmaterial (I) identisch (vgl. Tab. 2).

---

*) Es wurde stets aufsteigend chromatographiert. Dabei wurde das Papier Nr. 2043b von Schleicher und Schüll verwendet.

Girard-Trennung der Säurefraktion

Die Säurefraktion (458 mg) wurde in 5 ccm abs. Äthanol gelöst. Die Lösung wurde mit 0,5 ccm Eisessig und 550 mg Girard-T-Reagens versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in eine Lösung von 114 mg Kristallsoda in 150 ccm Eiswasser gegossen. Das Gemisch wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Man erhielt 79 mg eines gelblichen, mit Kristallen durchsetzten Öls. Durch Sublimation i. V. wurde daraus Benzoesäure erhalten (Mischschmp.).

Die ausgeätherte Lösung wurde mit 5 ccm 10n-Salzsäure versetzt und nach 1-stündigem Stehen bei 20° erneut ausgeäthert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über $MgSO_4$ und Eindampfen hinterließ die ätherische Lösung 290 mg (0,98 MM) Diphenacylessigsäure (III), die nach Umkristallisieren aus Benzol einen Schmp. von 128° zeigte. Der Mischschmp. mit authentischer, aus Benzoylacrylsäure (II) dargestellter Diphenacylessigsäure vom Schmp. 128—130° ergab keine Depression.

Bestimmung des beim alkalischen Abbau in Freiheit gesetzten Ammoniaks. 390 mg (1,7 MM) Desamino-kynurenin-(I)-hydrochlorid wurden, wie oben beschrieben, im Schlenkrohr mit 15 ccm 0,5n-Natronlauge behandelt. Nach der Reaktion wurde die Lösung durch Eintauchen des einen Schenkels in Aceton-Kohlensäure eingefroren. Man ließ in den anderen Schenkel etwa 10 ccm 2n-Salzsäure einsaugen. Nun wurde — nach Verschließen des Schlenkrohres — die alkalische Lösung unter Umschütteln 30 Min. auf 30° gehalten. Die vorgelegte Salzsäure wurde quantitativ entnommen. Sie enthielt 0,8 mg (0,05 MM) Ammoniak.

Alkalischer Abbau von d,l-3-Oxykynurenin (IV)

102,2 mg (0,46 MM) d,l-3-Oxykynurenin (IV) wurden, wie beim Desaminokynurenin beschrieben, mit 150 mg Natriumhydroxyd, gelöst in 3 ccm Wasser, unter Luftausschluß $2^1/_2$ Stunden auf 75—80° erwärmt. In die orange gefärbte Lösung ließ man unter Luftausschluß 5 ccm 5n-Salzsäure einsaugen. Unter Farbumschlag nach Grün fiel ein ockergelber, feinkristalliner Niederschlag vom Schmp. 260—280° (Zers., Al-Block) aus, der abgesaugt und mit 0,1n-Salzsäure gewaschen wurde: 21,6 mg (0,11 MM) 4,8-Dioxychinolin-carbonsäure-(2) (Xanthurensäure, VIII).

Zur Analyse wurde die Säure 3-mal aus verd. Ammoniak umgefällt, wobei beim erstenmal die ammoniakalische Lösung mit Tierkohle aufgekocht wurde. Die Substanz wurde bei 60°/1 über P_2O_5 getrocknet.

$C_{10}H_7O_4N$ (205,17) Ber. N 6,83 Gef. N 6,77

Das salzsaure Filtrat wurde 3-mal mit je 5 ccm Essigester ausgeschüttelt, die vereinigten Essigester-Lösungen mit Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Man erhielt 9,3 mg (0,06 MM) 2-Amino-3-oxy-acetophenon (V) vom Schmp. 183°. Der Mischschmp. mit authentischem Oxyaminoacetophenon vom Schmp. 184° zeigte keine Depression. Die IR-Spektren waren identisch.

Ein Teil der salzsauren, mit Essigester extrahierten Lösung ergab nach Abstumpfen mit Natriumacetat und Zusatz von Calciumchlorid-Lösung einen Niederschlag von Calciumoxalat. Die restliche salzsaure Lösung wurde, wie beim Desamino-kynurenin beschrieben, aufgearbeitet. Sie enthielt wenig nicht abgebautes Oxykynurenin und eine weitere Ninhydrin-positive Substanz (vgl. Tab. 2).

Ammoniak-Bestimmung. 15,2 mg (0,07 MM) d,l-3-Oxykynurenin (IV) wurden, wie oben beschrieben, in einem 3-fachen Schlenkrohr mit Alkali erwärmt. Im dritten Schenkel des Schlenkrohres, der durch einen Hahn abschließbar war, wurden 2,00 ccm n/70-Schwefelsäure vorgelegt. Nach der Reaktion wurde der Hahn geöffnet und das gebildete Ammoniak durch Erwärmen übergetrieben. Zur Rücktitration der vorgelegten Schwefelsäure waren 1,10 ccm n/70 Natronlauge nötig, was 0,22 mg (0,013 MM) Ammoniak entspricht.

Papierchromatischer Vergleich der Substanz X aus Xanthommatin und Rhodommatin mit Xanthurensäure (VIII)

Tabelle 1 gibt die R_f-Werte der im Butanol-Extrakt der alkalischen Hydrolysate von Xanthommatin und Rhodommatin enthaltenen Substanz X und von Xanthurensäure.

Tab. 1

System	Substanz X aus		
	Xanthomm.	Rhodomm.	Xanthurensäure
Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5)	0,54	0,53	0,54
Propanol-Butanol-Wasser (1:1:2)	0,41	0,41	0,40
Phenol-0,1-proc. Ammoniak (1:1)	0,41	0,41	0,41
Collidin-Lutidin-Wasser (1:1:2)	0,78	0,78	0,78

Papierchromatographischer Vergleich der „Ninhydrin-positiven Substanz" aus Xanthommatin, Rhodommatin, Desamino-kynurenin (I) und 3-Oxykynurenin (IV)

Die R_f-Werte der „Ninhydrin-positiven Substanz", die beim Abbau der Ommatine und von Desamino-kynurenin und Oxykynurenin entsteht, sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tab. 2

System	„Ninhydrin-positive Substanz" aus			
	Xanthomm.	Rhodomm.	I	IV
Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5)	0,18	0,18	0,18	0,18
Collidin-Lutidin-Wasser (1:1:2)	0,15	0,15	0,14	0,14
Phenol-0,1-proc. Ammoniak	0,83	0,83	0,83	0,83

4,8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester (IX)

Aus authentischer Xanthurensäure (VIII). Die Suspension von 50 mg Xanthurensäure[6]) in 5 ccm Methanol wird mit 10 ccm ätherischer Diazomethan-Lösung (aus 3 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt und 3 Tage bei 5° stehen gelassen. Die mit Bicarbonat und Wasser gewaschene und über $MgSO_4$ getrocknete Lösung hinterläßt nach Eindampfen 40 mg (67% d. Th.) des Esters (IX) in Form gelber Prismen.

Nach Umkristallisieren aus Essigester-Benzin (60—80°) erhält man schwach gelbe, dicke Prismen vom Schmp. 140,5°. Schmp. nach Musajo[6]) 142,5°.

Aus durch Oxykynurenin-Abbau entstandener Xanthurensäure. 25 mg durch alkalischen Abbau von 3-Oxykynurenin bereitete Xanthurensäure (VIII) wurden analog mit Diazomethan umgesetzt und ergaben 24 mg (80% d. Th.) Ester (IX). Nach Umkristallisieren aus Essigester-Benzin erhielt man gelbe Prismen vom Schmp. 140°. Mischschmp. mit authentischem Material zeigte keine Depression. Außerdem waren die IR-Spektren beider Substanzen dentisch (vgl. Fig. 3).

Fermentativer Abbau von Xanthommatin und Rhodommatin

a) Darstellung des Ferment-Extrakts

1 Teil frische Katzenleber wurde mit 3 Teilen m/15 Phosphatpuffer vom p_H 7,0 bei 0° homogenisiert. Die Zellbestandteile wurden bei 0° abzentrifugiert. Der Überstand, der das Ferment Kynureninase enthielt, wurde durch Inkubation mit Kynurenin auf seine Wirksamkeit geprüft.

b) Inkubation von Rhodommatin und Xanthommatin mit Kynureninase

1,058 mg Xanthommatin und 0,948 mg Rhodommatin wurden jeweils mit 1 ccm Leber-Extrakt in m/15-Phosphatpuffer vom p_H 7,0 6½ Stunden bei 38° inkubiert. Nach der Eiweiß-Fällung mit Pikrinsäure erfolgte die Bestimmung des fermentativ abgespaltenen l-Alanins nach der Methode von Wiss[9]). Aus Xanthommatin entstanden 62,7 ± 5γ, aus Rhodommatin 39,2 ± 5γ l-Alanin.

Für die Aufnahme und Diskussion der UV-Spektren danken wir Herrn Dozent Dr. H. Dannenberg und Herrn Dipl.-Chem. F. Wenzel, für die Durchführung der Alanin-Bestimmungen Herrn F. Weber.

Über Äthylidenverbindungen von Glucose und Galaktose

Von *Burckhardt Helferich* und *Alfred Porck*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn)

(Eingegangen am 9. Januar 1954)

Die vor kurzem beschriebene 2,3-Oxidodiäthyliden-4,6-äthyliden-d-glucose[1]) (kurz Triäthyliden-glucose) wurde zu weiteren Umsetzungen herangezogen. Durch vorsichtige Behandlung mit Thionylchlorid in Pyridin läßt sich das 1-(Laktol-)Hydroxyl durch Chlor

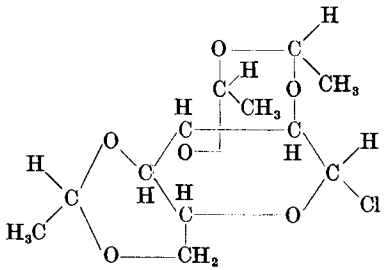
[9]) O. Wiss, Helv. Chim. Acta **31**, 22 (1948).

ersetzen (I). Aus der negativen Drehung läßt sich schließen, daß diese schön kristallisierte Halogenose der β-Reihe angehört. Während der Umsatz mit Benzylalkohol und Ag_2O zu Triäthylidenbenzyl-β-d-glucosid zurückführt[1]), läßt sie sich mit Na-methylat in Methanol recht glatt in ein 2,3-Oxidodiäthyliden-4,6-äthyliden-α-methyl-d-glucosid überführen (II). Die Drehung dieser Verbindung ist etwas niedriger als die der von Appel und Haworth beschriebenen Verbindung gleicher Zusammensetzung[2]). Es kann dies an einer anderen Konfiguration an den asymmetrischen C-Atomen der Äthylidengruppen liegen. Sie läßt sich aber in brauchbarer Ausbeute mit Spuren Säure in Aceton, besser in Methanol in das α-Methyl-d-glucosid überführen. Ob damit eine neue Möglichkeit für die Gewinnung von α-d-Glucosiden auch für andere Alkohole gegeben ist, muß die weitere Untersuchung ergeben.

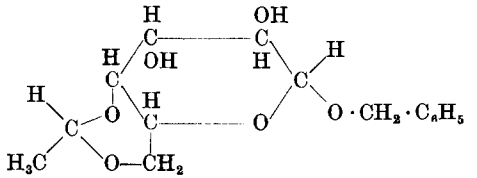
In mäßiger Ausbeute läßt sich die Triäthylidenglucose[1]) in ein Pikraminsäure-N-d-glucosid (III) überführen, das zu weiteren Umsetzungen herangezogen werden soll.

Weiter bildet die Triäthyliden-glucose ein schön kristallisiertes Thalliumsalz (IV), das allerdings so schwer löslich ist, daß es bisher nicht weiter umgesetzt werden konnte.

I



V



Benzyl-β-d-galaktosid, das bisher nur auf biochemischem Weg hergestellt wurde[3]), wurde aus Acetobromgalaktose gewonnen. Es setzt sich recht glatt in Paraldehyd mit einer Spur konz. H_2SO_4 zu

[1]) B. Helferich u. A. Porck, Liebigs Ann. Chem. **582**, 225 (1953).
[2]) J. chem. Soc. [London] **1938**, 793.
[3]) Ann. Chimie **7**, 153 (1917).

einer schön kristallisierten, offenbar einheitlichen Mono-äthylidenverbindung um, für die die Struktur eines 4,6-Äthyliden-benzyl-β-d-galaktosids (V) bewiesen wurde: Die Verbindung hat zwei freie OH-Gruppen, die sich glatt mesylieren und methylieren lassen. Die Dimesylverbindung setzt sich mit NaJ in Aceton bei 100° nicht um, enthält also kein Mesyl an einer primären OH-Gruppe. Damit steht in Übereinstimmung, daß keins der freien Hydroxyle mit Tritylchlorid in Pyridin (3 Tage bei Raumtemperatur) reagiert. Aus dem Dimethyläther ließ sich durch saure Verseifung eine allerdings sirupöse Dimethyl-d-galaktose gewinnen, deren Drehung ($[\alpha]_D^{20} = +8{,}5^0$ in $CHCl_3$) so nahe an der von Robertson und Lamb[4]) beschriebenen Drehung ($+11{,}3^0$ in $CHCl_3$) liegt, daß sie wohl als identisch angesprochen werden kann. Schließlich verbraucht das neue Äthyliden-benzyl-β-d-galaktosid im Lauf von 96 Stunden genau ein Mol $NaJO_4$, hat also zwei benachbarte freie OH-Gruppen.

Die Arbeit wird fortgesetzt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Unterstützung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

2,3-Oxidodiäthyliden-4,6-äthyliden-1-chlor-β-d-glucose (I)

10 g 2,3-Oxidodiäthyliden-4,6-äthyliden-d-glucose[1]) (1 Mol) werden in 4,7 g (1,65 Mol) abs. Pyridin aufgeschlämmt und nach Abkühlung in einer Mischung von festem CO_2 und Methanol mit einer ebenso gekühlten Lösung von 6,4 g (1,5 Mol) $SOCl_2$ in 22 ccm abs. $CHCl_3$ in einem Guß versetzt. Durch Schütteln bei zeitweisem Kühlen in der Kältemischung geht im Lauf von etwa 40 Min. die Substanz in Lösung und es kristallisiert salzsaures Pyridin aus. Die schwach gelbe Mischung wird noch 15 Stunden bei 0° aufbewahrt, mit 30 ccm $CHCl_3$ verdünnt, 3-mal mit je 150 ccm Eiswasser ausgeschüttelt und die Chloroformlösung, nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ und Klären mit Kohle, filtriert und i. V. vollständig zur Trockne verdampft. Der schon weitgehend kristalline Rückstand wird mit 30 ccm abs. Äther verrieben und nach 6-stündigem Aufbewahren bei 0° abgesaugt und sofort im Exsiccator über H_2SO_4 und KOH getrocknet. Feuchtigkeit zerstört die Substanz. Ausbeute 4,8 g, 45% d. Th. Zum Umkristallisieren kann entweder viel Äther verwandt werden oder die Substanz wird in trocknem, heißem Aceton — 1,5 g in 25—30 ccm — gelöst, die Lösung auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt, mit dem 3-fachen Vol. abs. Äther versetzt, mehrere Stunden mit CO_2-Methanol gekühlt und die ausgefallene Substanz abgesaugt. Sie zersetzt sich bei 182° unter Gasentwicklung nach vorherigem Sintern, ist leicht löslich in $CHCl_3$, mäßig in Benzol, noch etwas schwerer in Essigester und Aceton, schwer bis unlöslich in den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Fehlingsche Lösung reduziert sie in der Hitze langsam. Warme Schwefelsäure setzt Acetaldehyd in Freiheit (Geruch). Das

[4]) J. chem. Soc. [London] **1934**, 1321.

Chlor wird durch $AgNO_3$ oder durch Ag_2O aus einer Lösung der Substanz in Aceton oder $CHCl_3$ langsam gespalten.

$C_{18}H_{19}O_6Cl$ (294,73)	Ber.	C 48,90	H 6,50	Cl 12,03
	Gef.	» 48,77	» 6,52	» 12,09

$[\alpha]_D^{20} = -49{,}7°$ (in $CHCl_3$).

2,3-Oxidodiäthyliden-4,6-äthyliden-α-methyl-d-glucosid (II)

5 g der Chlorverbindung (I), Rohprodukt aus Äther, werden in 75 ccm abs. Methanol aufgeschlämmt und nach Zugabe von 22,5 ccm abs. etwa 5n-Na-methylatlösung in Methanol 72 Stunden lang geschüttelt. Nach dem Einengen i. V. bis zur Trockne, bei Zimmertemperatur, wird der Rückstand mit 300 ccm Wasser aufgenommen, die Lösung wird 2-mal mit je 40 ccm $CHCl_3$ ausgezogen, die vereinigten Auszüge werden 2-mal mit je 300 ccm Wasser ausgeschüttelt, mit $CaCl_2$ getrocknet, mit Kohle geklärt und i. V. eingeengt. Der Rückstand kristallisiert. Rohausbeute 4,1 g, 83% d. Th.

Durch 3-maliges Umkristallisieren aus Methanol (1 g aus 3 ccm) und anschließende Vakuum-Sublimation (120° Badtemp. und 20 mm) wird die Substanz rein erhalten. Sie schmilzt nach geringem Sintern bei 126—128°. Fehlingsche Lösung wird nicht reduziert. Verd. Schwefelsäure setzt Acetaldehyd frei. Die Substanz ist leicht löslich in $CHCl_3$, löslich in Benzol und Aceton, mäßig löslich in Essigester, schwer löslich in Methanol, Äthanol, Eisessig, so gut wie unlöslich in Ligroin und in Wasser.

$C_{13}H_{22}O_7$ (290,31)	Ber.	C 53,78	H 7,64	O 38,58
	Gef.	» 53,91	» 7,74	» 38,58

$[\alpha]_D^{20} = +77{,}5°$ ($CHCl_3$).

Die Substanz ist vermutlich nicht identisch mit der früher hergestellten Substanz gleicher Zusammensetzung[2]), da die Drehungen (+77° und +83°) nicht identisch sind.

Die Entacetalisierung kann mit HCl in Aceton durch Kochen bewerkstelligt werden. Zu einer raschen Entacetalisierung in sehr guter Ausbeute führt das 3-stündige Rückkochen von 1 g der Verbindung in 40 ccm abs. Methanol mit 0,4 ccm einer 3,2n-Lösung von HCl in abs. Methanol. Das nach dem Entfernen der HCl (durch Schütteln mit Ag_2O) und Eindampfen zurückbleibende rohe α-Methyl-d-glucosid (Ausbeute theoretisch) schmilzt bei 152—155°.

Der Umsatz der Chlorverbindung in Benzylalkohol mit Ag_2O führt zu dem 2,3-Oxidodiäthyliden-4,6-äthyliden-benzyl-β-d-glucosid zurück.

2,3-Oxidodiäthyliden-4,6-äthyliden-pikraminsäure-N-d-glucosid (III)

1 g der Triäthyliden-glucose wird mit 0,72 g (1 Mol) feinstgepulverter Pikraminsäure in 10 ccm abs. Methanol 10 Tage lang geschüttelt. Dabei geht das Ausgangsmaterial in Lösung und das N-Glucosid fällt in Flocken aus. Es wird aus Alkohol (1 g aus 100 ccm) umkristallisiert. Ausbeute 0,3 g, 18% d. Th. Weiteres 2-maliges Umkristallisieren führt zum Schmp. 200° (Zers.). Die Substanz — hellgelbe Nadeln — reduziert Fehlingsche Lösung beim Kochen. Sie ist mäßig löslich in $CHCl_3$, wenig in Aceton, schwer bis unlöslich in den übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Gegen Kochen mit Wasser ist sie einigermaßen beständig. Säuren oder Alkalien zersetzen sie schnell.

$C_{18}H_{23}O_{11}N_3$ (457,39)	Ber.	C 47,27	H 5,07	N 9,19
	Gef.	» 47,37	» 4,97	» 9,30

Die Drehung wurde wegen der intensiven Farbe der Lösung nicht bestimmt.

Thalliumsalz der 2,3-Oxidodiäthyliden-4,6-äthyliden-d-glucose (IV)

1 g der Triäthyliden-glucose wird, in 8 ccm abs. Äthanol aufgeschlämmt, unter Schütteln mit 16 ccm einer 0,224 molaren Thalliumäthylatlösung (1 Mol)[5]), vermischt. Aus der dabei entstehenden klaren Lösung scheidet sich das Thalliumsalz in feinen weißen Kristallen ab, die abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet werden. Ausbeute 1,67 g, 88% d. Th. Die Substanz zersetzt sich gegen 165°. Sie reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze. In allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist sie unlöslich.

$C_{12}H_{19}O_7Tl \cdot C_2H_5OH$ (525,73) Ber. Tl 38,88 Gef. Tl 38,51

Das Kristall-äthanol läßt sich beim Erhitzen über P_2O_5 nicht ohne Zersetzung entfernen.

Benzyl-β-d-galaktosid

100 g (1 Mol) Acetobrom-d-galaktose[6]) vom Schmp. 83° werden in einer Mischung von 150 ccm abs. Benzol und 150 ccm (6 Mol) abs. Benzylalkohol mit 57 g trocknem Ag_2O zunächst 30 Min. bei 35—40°, dann weitere 15 Min. bei 100° geschüttelt. Die bromfreie Lösung wird abfiltriert. Nach dem Verjagen von Benzol und überschüssigem Benzylalkohol mit Wasserdampf hinterbleibt ein Sirup (Tetra-acetyl-benzylgalaktosid), der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Er wird mit 300 ccm abs. Benzol aufgenommen und die Lösung i. V. auf dem siedenden Wasserbad zur Trockne verdampft. Diese Operation wird nochmals wiederholt. Der von Benzol möglichst befreite Rückstand wird in 500 ccm abs. Methanol gelöst, die Lösung wird mit 30 ccm einer etwa 1n-Natriummethylatlösung versetzt und nach 24-stündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur mit 1n-H_2SO_4 fast neutralisiert. Nach dem Klären mit Kohle wird i. V. zum Sirup eingeengt; dieser wird mit 150 ccm Essigester angerieben und durch weiteres gelegentliches Reiben zur Kristallisation gebracht. Nach dem scharfen Absaugen der noch flüssigen Anteile beträgt die Ausbeute an Rohprodukt 51 g, 77% d. Th. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus n-Butanol erhält man das Galaktosid rein, vom Schmp. 119°, nach Sintern von etwa 100° an.

$[\alpha]_D^{19} = -25{,}9°$ (in Wasser).

Bourquelot[3]) gibt als Schmp. 100—101°, nach dem Wiedererstarren 119 bis 120°, als Drehung $[\alpha]_D = -25{,}0°$ an.

4,6-Äthyliden-benzyl-β-d-galaktosid (V)

15 g trockenes Benzyl-β-d-galaktosid werden in 75 ccm trockenem ($CaCl_2$) Paraldehyd mit 0,075 ccm konz. H_2SO_4 24 Stunden geschüttelt. Aus der zunächst entstehenden klaren Lösung scheiden sich reichlich weiße Kristalle ab. Diese werden nach Zusatz des gleichen Vol. Ligroin (60—95°) nach 1 Stunde abgesaugt und gut mit Ligroin gewaschen. Nach kurzem Trocknen an der Luft wird die Substanz aus Wasser — 4 ccm auf 5 g Sbst. — umkristallisiert. Ausbeute 9 g, 55% d. Th. Durch 3-maliges Umkristallisieren aus Essigester, dem nach der Auflösung das gleiche Volumen Äther zugesetzt wird, erhält man die Substanz analysenrein. Sie schmilzt dann bei 133—134°. Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse. Sie ist leicht löslich in Methanol und

[5]) K. Freudenberg u. G. Uthemann, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1509 (1919).
[6]) M. Barczai-Martos u. F. Körösy, Nature [London] **165**, 369 (1950).

Aceton, mäßig löslich in Äthanol, Pyridin, $CHCl_3$ und Wasser, schwer bis unlöslich in Benzol, CCl_4, Äther und Ligroin.

$C_{15}H_{20}O_6$ (296,31)	Ber.	C 60,79	H 6,80
	Gef.	» 60,50	» 6,72

$[a]_D^{18} = -46{,}3^0$ (Wasser).

Mit Mesylchlorid in Pyridin läßt sich leicht eine 2,3-Dimesylverbindung der Substanz gewinnen. Sie schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 181° und reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse. Sie ist löslich in Aceton und $CHCl_3$, mäßig in Benzol, schwer bis unlöslich in Methanol, Äthanol, Eisessig, Äther, Ligroin und Wasser.

$C_{17}H_{24}O_{10}S_2$ (452,48)	Ber.	C 45,12	H 5,35	S 14,17
	Gef.	» 45,07	» 5,34	» 14,10

$[\alpha]_D^{19} = -10{,}0^0$ (Aceton).

In Aceton bei 50° wird das 4,6-Äthyliden-benzyl-β-d-galaktosid (V) mit Dimethylsulfat und Alkali glatt zu einem 2,3-Dimethyläther methyliert. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (1:2) schmilzt diese Substanz bei 128°. Sie kann auch durch Sublimation (130—150°/5—10) gereinigt werden. Die Löslichkeit ist ähnlich wie die des Dimesyl-Derivates.

$C_{17}H_{24}O_6$ (324,36)	Ber.	C 62,94	H 7,46
	Gef.	» 62,79	» 7,52

$[\alpha]_D^{17} = -33{,}4^0$ ($CHCl_3$).

(Abgeschlossen am 19. April 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.